

ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Научно-практический журнал

ТОМ 2 • № 4 • 2010

Основан в феврале 2009 года

Учредитель: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования



Санкт-Петербург. СПбМАПО, 2010

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И.Мазуров (засл. деят. науки, профессор, чл.-корр. РАМН)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И.Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

А.Е.Борисов (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н.И.Глушков (д-р мед. наук, проф.)

Ф.П.Романюк (д-р мед. наук, проф.)

В.П.Земляной (д-р мед. наук, проф.)

С.А.Сайганов (канд. мед. наук, доцент)

О.Ю.Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)

С.В.Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)

С.В.Лобзин (д-р мед. наук, проф.)

В.Н.Филатов (д-р мед. наук, проф.)

Ю.В.Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАМН)

А.В.Цимбалистов (д-р мед. наук, проф.)

В.П.Медведев (научный редактор, д-р мед. наук, проф.)

В.А.Цинзерлинг (д-р мед. наук, проф.)

В.И.Новиков (д-р мед. наук, проф.)

Ю.А.Шнейдер (д-р мед. наук, проф.)

С.Л.Плавинский (д-р мед. наук, проф.)

С.Б.Шустов (д-р мед. наук, проф.)

М.А.Репина (д-р мед. наук, проф.)

А.П.Щербо (д-р мед. наук, проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА

О.Г.Хурцилава (д-р мед. наук)

ЧЛЕНЫ СОВЕТА

Н.М.Аничков (Санкт-Петербург)

М.М.Одинак (Санкт-Петербург)

С.Ф.Багненко (Санкт-Петербург)

Е.А.Селиванов (Санкт-Петербург)

А.Г.Баиндурашвили (Санкт-Петербург)

С.А.Симбирцев (Санкт-Петербург)

А.Ю.Барановский (Санкт-Петербург)

В.Н.Смирнов (Санкт-Петербург)

А.Б.Белевитин (Санкт-Петербург)

Г.Б.Федосеев (Санкт-Петербург)

Н.Н.Климко (Санкт-Петербург)

И.С.Фрейдлин (Санкт-Петербург)

В.А.Козлов (Санкт-Петербург)

Е.В.Шляхто (Санкт-Петербург)

И.В.Маев (Москва)

Ф.Шерперель (Франция)

Е.Л.Насонов (Москва)

Ю.Ямашита (Япония)

В.А.Неверов (Санкт-Петербург)

Д.Сесавен (США)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Управление Федеральной службы по надзору в сфере связи
и массовых коммуникаций по Санкт-Петербургу и Ленинградской области ПИ № ТУ 78-00257

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

191015, Санкт-Петербург, Кировная ул., д. 41,
редакция журнала

«Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования»

Телефоны: 273-93-98, 275-19-20

Факс: 273-93-98

Интернет: www.eLibrary.ru

E-mail: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	5
<i>Н.В. Васильева, Н.Н. Климко, В.А. Цинзерлинг</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОЛЬ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	19
<i>В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, О.И. Ефимов, Н.Л. Денисов</i>	
ЗНАЧЕНИЕ ХЕМОКИНОВОГО ЗВЕНА В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	25
<i>В.И. Мазуров, В.И. Шальнев</i>	
К ВОПРОСУ ОБ ОБОСНОВАНИИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТИЧНОГО ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА	30
<i>А.В. Печерский</i>	
СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	38
<i>А.Д. Комлев, А.И. Кузьяев, Л.Г. Соболева, Г.М. Ласкин, В.И. Павлова</i>	
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ЛИЦ С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ	43
<i>В.И. Уланова, В.И. Мазуров</i>	
ПОЛОРОЛЕВОЙ КОНФЛИКТ КАК ФОРМА ПСИХОСЕКСУАЛЬНОГО ДИАТЕЗА	48
<i>Б.Е. Алексеев</i>	
HLA-АНТИГЕНЫ I И II КЛАССА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ	55
<i>А.Ю. Барановский, У.А. Мительглик, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко, А.С. Зубарева, Н.В. Семенов, О.А. Герасимова</i>	
НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПОНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	59
<i>Н.В. Шабашова, Д.А. Кузьмина, Е.В. Фролова, М.Л. Симбарская, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, А.К. Мирзабалаева</i>	
РЕГУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИЛ-10 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	65
<i>В.И. Шальнев, В.И. Мазуров</i>	
ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА И ТЕСТОСТЕРОНА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	70
<i>М.С. Шостак, В.И. Мазуров</i>	

ЛЕКЦИИ

МИКОГЕННЫЕ АЛЛЕРГИИ В ГОРОДСКОЙ ЭКОСИСТЕМЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ	77
<i>В.Б. Антонов</i>	
МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ	82
<i>А.Н. Богданов, В.И. Мазуров</i>	

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВЕНТРИКУЛОСУБГАЛЕАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПОСТГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Часть 1	87
<i>А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова</i>	
НОВЫЕ ДАННЫЕ О СНИЖЕНИИ НПВП-АССОЦИИРОВАННОГО РИСКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CONDOR	98
<i>М.Л. Максимов</i>	

КОНФЕРЕНЦИИ

МАТЕРИАЛЫ X СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕВМАТОЛОГИИ (Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2010 г.)	103
<i>В.И. Мазуров, С.В. Столов</i>	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТРОМБОЛИЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С ТРОМБОЗОМ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	109
<i>Ю.А. Шнейдер, И.С. Куратеев, Е.Е. Худеньких, Е.В. Слепенко, П.Г. Святогор, А.М. Нитишевский</i>	

CONTENTS

EDITORIAL

MODERN RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INVASIVE MYCOSES	5
<i>N.V. Vassilieva, N.N. Klimko, V.A. Zinserling</i>	

ORIGINAL ARTICLES

THE ROLE OF GUT MICROBIAL-TISSUE COMPLEX IN DEVELOPMENT OF CHRONIC SYSTEM INFLAMMATION AND INSULIN-RESISTANCE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE	19
<i>V.B. Grinevich, E.I. Sas, O.I. Efimov, N.L. Denisov</i>	
THE ROLE OF CHEMOKINE LINK IN ACUTE CORONARY SYNDROME SETTING	25
<i>V.I. Mazurov, V.I. Shalnev</i>	
ON THE QUESTION OF JUSTIFYING METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PARTIAL AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY	30
<i>A.V. Pechersky</i>	
SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH THE PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	38
<i>A.D. Komlev, A.I. Kuzjaev, L.G. Soboleva, G.M. Laskin, V.I. Pavlova</i>	
INFECTIVE ENDOCARDITIS IN PATIENTS WITH NARCOTIC ADDICTS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF CONSERVATIVE THERAPY	43
<i>V. I. Ulanova, V. I. Mazurov</i>	
GENDER ROLE CONFLICT AS THE FORM OF PSYCHOSEXUAL DIATHESIS	48
<i>B.Ye. Alekseyev</i>	
HLA-ANTIGENES CLASS I AND II IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES IN THE NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA	55
<i>A.Y. Baranovsky, U.A. Mitelglik, K.L. Raikhelson, N.V. Marchenko, A.S. Zubareva, N.V. Semenov, O.A. Gerasimova</i>	
DISORDERS OF LOCAL IMMUNITY AND GEPOK'S IMMUNOTHERAPY AT THE CHRONIC INFLAMMATION OF MUCOSA DIFFERENT LOCALISATION	59
<i>N.V. Shabashova, D.A. Kuz'mina, E.V. Frolova, M.L. Simbarskaya, A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova, A.K. Mirzabalaeva</i>	
IL-10 REGULATORY DISTURBANCES IN ACUTE CORONARY SYNDROME	65
<i>V.I. Shalnev, V.I. Mazurov</i>	
EFFECT OF INSULIN AND TESTOSTERONE ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME	70
<i>M.S. Shostak, V.I. Mazurov</i>	

LECTURES

MYCOGENOUS ALLERGIES IN THE URBAN ECOSYSTEM: EPIDEMIOLOGY, MEDICAL CLINIC, THERAPY	77
<i>V.B. Antonov</i>	
MEGALOBlastic ANEMIAS	82
<i>A.N. Bogdanov, V. I. Mazurov</i>	

REVIEW ARTICLES

VENTRICULOSUBGALEAL SHUNTING IN TREATMENT OF PROGRESSING POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALY AT PRETERM INFANTS Part 1	87
<i>A. Iova, Y. Garmashov, E. Krukov, D. Iova</i>	
NEW DATA OF NSAIDS-RISK REDUCED: STUDY CONDOR RESULTS	98
<i>M.L. Maximov</i>	

CONFERENCE MATERIALS

THE MATERIALS OF THE 10 th ANNIVERSARY THEORETICAL AND PRACTICAL CONFERENCE ON RHEUMATOLOGY St-Petersburg, the 23–24 of September 2010	103
<i>V.I. Mazurov, S.V. Stolov</i>	

CLINICAL CASE

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS THERAPY THE PATIENT WITH A THROMBOSIS OF THE AORTIC PROSTHESIS	109
<i>J.A. Shnejder, I.S. Kurapeev, E.E. Khudenkikh, E.V. Slepénok, P. G., Svjatogor, A.M. Nitishvskij</i>	

УДК 616.5-07/-08

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ: СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

MODERN RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INVASIVE MYCOSES

N.V. Vassilieva, N.N. Klimko, V.A. Zinserling

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© Н.В. Васильева, Н.Н. Клишко, В.А. Цинзерлинг, 2010 г.

За последние десятилетия значительно увеличилась распространенность инвазивных микозов у различных категорий иммунокомпрометированных больных. Основными возбудителями инвазивных микозов являются *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*. Инвазивный кандидоз, аспергиллез и криптококкоз отличаются тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью. В последние годы появились новые методы диагностики и противогрибковые препараты. В статье представлены современные рекомендации по диагностике и лечению инвазивного кандидоза, аспергиллеза и криптококкоза.

Ключевые слова: кандидоз, аспергиллез, криптококкоз, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*.

Invasive mycoses are significant causes of morbidity and mortality in different immunocompromised patients. *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* and *Cryptococcus neoformans* are main pathogens in these patients.

Several new diagnostic methods and systemic antifungal agents have been approved for clinical use in last ten years. This review focuses on modern recommendation for diagnosis and treatment of invasive mycoses.

Key words: candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*.

Введение. За последние десятилетия микозы, то есть обусловленные микроскопическими грибами заболевания, стали важной клинической проблемой. Широкое распространение новых медицинских технологий (инвазивных диагностических и лечебных процедур, цитостатической и иммуносупрессивной терапии, трансплантации и пр.), пандемия ВИЧ-инфекции, а также успехи в лечении бактериальных инфекций привели к увеличению популяции иммунокомпрометированных пациентов с высоким риском инвазивных (глубоких) микозов. Количество инвазивных микозов у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) прогрессивно увеличивается, эти заболевания характеризуются тяжестью клинических проявлений и очень высокой летальностью.

Наиболее распространенные возбудители инвазивных микозов: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* и *Cryptococcus neoformans*. Микроскопические грибы (микромитеты), вызывающие микозы, являются представителями отдельного царства живых существ и значительно отличаются от других возбудителей инфекций. Поэтому необходим особый подход к диагностике и лечению микозов.

Диагностика грибковых инфекций нередко является сложной проблемой. Клинические признаки микозов часто неспецифичны, особенно у иммунокомпро-

метированных пациентов. Лабораторное подтверждение диагноза может быть затруднено из-за локализации очага поражения, высокого риска кровотечений или тяжести состояния больного. Серологические методы диагностики разработаны лишь для немногих микозов. Нередко признаки заболевания выявляют слишком поздно, а многие грибковые инфекции отличаются очень быстрым и агрессивным течением. В связи с этим для эффективного лечения микозов врачи должны не только знать их клинические, инструментальные и лабораторные признаки, но и уметь планировать диагностические мероприятия и правильно оценивать полученные результаты.

Важнейшим условием успешного лечения микозов является ранняя и интенсивная антифунгальная терапия. Появление в последние годы новых эффективных и безопасных антимикотиков позволило увеличить возможности врачей в лечении микозов. При этом возрастает актуальность разработки рекомендаций по диагностике и лечению инвазивных микозов.

Методология. Существующие методы диагностики и лечения инвазивного кандидоза, аспергиллеза и криптококкоза оценили, исходя из принципов доказательной медицины. При подготовке рекомендаций по диагностике и лечению этих микозов применяли классификацию категорий надежности доказательств,

используемую Формулярным комитетом Российской Академии медицинских наук и в Российской системе стандартизации в здравоохранении (табл. 1).

у 30–50% здоровых людей, со слизистой оболочки гениталий — у 20–30% здоровых женщин. Поэтому важно различать заболевание (кандидоз) и колониза-

Таблица 1

Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Необходимые виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемого утверждения	Высококачественный систематический обзор, метаанализ. Большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.
В	Относительная убедительность доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать данное предложение	Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок. Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования. Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения.
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	Ретроспективные сравнительные исследования; Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Личный неформализованный опыт экспертов

В рекомендациях представлены диагностические тесты и лекарственные средства, разрешенные к применению в Российской Федерации.

Кандидемия, острый диссеминированный кандидоз (ОДК)

Кандидоз — самый распространенный инвазивный микоз. Кандидемия и ОДК (кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют 75–90% всех случаев инвазивного кандидоза. Кандидемия и ОДК (другие названия — кандидозная септицемия, кандидозный сепсис) наиболее часто развиваются у пациентов в ОРИТ, гематологических и онкологических больных, недоношенных новорожденных, а также у больных с распространенными (более 40% поверхности тела) глубокими ожогами. При возникновении кандидемии вероятность летального исхода в период госпитализации увеличивается в два раза, продолжительность лечения — на 3–30 дней, стоимость лечения — в 1,5–5 раз.

Возбудители. *Candida spp.* — одноклеточные дрожжевые микроорганизмы размером 6–10 мкм. Многие *Candida spp.* диморфны, образуют псевдомицелий или мицелий. Известно более 150 видов грибов рода *Candida*.

Большинство (93–97%) возбудителей кандидемии и ОДК составляют *C. albicans* (15–60%), *C. parapsilosis* (5–40%), *C. glabrata* (5–25%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (3–7%). Примерно 3–7% возбудителей составляют *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. kefyr* и пр.

Возбудители кандидоза распространены повсеместно, некоторые *Candida spp.* являются обитателями организма человека. *Candida spp.* выявляют при посевах со слизистой оболочки полости рта и ЖКТ

цию слизистых оболочек или кожи, при которой применение антимикотиков обычно не требуется.

Источник возбудителя инвазивного кандидоза обычно эндогенный, поскольку *Candida spp.* — естественные обитатели слизистых оболочек и кожи человека. Возможно внутрибольничное заражение, например, через руки медицинского персонала при нарушении правил асептики.

Спектр возбудителей кандидемии и ОДК в различных лечебных учреждениях широко варьирует и зависит от контингента больных, применяемых методов лечения и профилактики, эффективности методов контроля внутрибольничных инфекций и пр. Применение азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии приводит к уменьшению доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза. Например, у гематологических больных, часто получающих антифунгальную профилактику, *C. albicans* составляют только 15–35% возбудителей кандидемии и ОДК.

У новорожденных с очень низкой массой тела спектр возбудителей кандидемии и ОДК существенно отличается от такового у взрослых. Наиболее часто выявляют *C. albicans* (40–75%), *C. parapsilosis* (7–45%) и *C. tropicalis* (5–15%), реже — *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* и *C. guilliermondii*.

Вид *Candida spp.* весьма четко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам *in vitro* (табл. 2). По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России к флуконазолу *in vitro* чувствительны большинство штаммов *C. albicans* (96%), *C. kefyr* (96%) и *C. lusitanae* (98%), ниже показатели у *C. parapsilosis* (87%) и *C. tropicalis* (82%). Сниженная чувствительность к флуконазолу отмечена у 40% изолятов *C. glabrata*. Практически все штаммы *C. krusei* (91%) устойчивы к флуконазолу. В нашей

Чувствительность основных возбудителей кандидоза к противогрибковым препаратам

Возбудитель	Противогрибковые препараты			
	флуконазол	вориконазол	амфотерицин В	каспофунгин
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. guilliermondii</i>	Ч-ДЗ/Р	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. kefyr</i>	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. krusei</i>	Р	Ч/Ч-ДЗ/Р	Ч/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч/Р	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. tropicalis</i>	Ч/Р	Ч/Р	Ч	Ч

Примечание: Ч — чувствительность > 75% исследованных изолятов; Ч-ДЗ — дозозависимая чувствительность > 5% исследованных изолятов; Р — резистентность > 5% исследованных изолятов.

стране флуконазол активен против 76% *Candida spp.*, выделенных в ХОРИТ, и 90% изолятов из ТОРИТ.

По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в России вориконазол *in vitro* активен против 83% *Candida spp.*, выделенных в ХОРИТ, и 97% изолятов из ТОРИТ. К вориконазолу *in vitro* чувствительны *C. albicans* (96%), *C. guilliermondii* (93%), *C. kefyr* (98%), *C. lusitaniae* (98%) и *C. parapsilosis* (97%). Чувствительность снижена у *C. glabrata* (74%), *C. krusei* (88%) и *C. tropicalis* (85%). Отмечена низкая активность *in vitro* вориконазола против резистентных к флуконазолу *C. albicans* (6%), *C. tropicalis* (11%) и *C. glabrata* (15%).

К амфотерицину В *in vitro* чувствительны *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. tropicalis* и *C. parapsilosis*. К этому антимикотику могут быть устойчивы *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*.

Каспофунгин активен против большинства грибов рода *Candida*. Повышенные показатели МПК отмечены у некоторых штаммов *C. parapsilosis*, хотя каспофунгин в обычных дозах успешно применяют при инфекциях, обусловленных этими возбудителями.

Приобретенная устойчивость *Candida spp.* к антимикотикам развивается относительно редко, как правило, при длительном или повторном применении противогрибковых ЛС у иммунокомпрометированных больных.

Вероятность резистентности возбудителей кандидоза к антимикотикам зависит не только от вида и предшествующего применения противогрибковых ЛС. Например, возбудители инвазивного кандидоза чаще резистентны к флуконазолу, чем возбудители поверхностной инфекции. Возбудители внутрибольничного кандидоза чаще устойчивы к флуконазолу, чем возбудители внебольничной инфекции. По результатам многоцентрового проспективного исследования ARTEMIS Disk, в нашей стране менее 10% возбудителей поверхностного кандидоза резистентны к флуконазолу. Частота резистентности к флуконазолу возбудителей инвазивного кандидоза, выделенных из крови, составляет 22%, а в некоторых стационарах достигает 50%.

В практической работе определение вида возбудителя и чувствительности к антимикотикам следует прово-

дить у больных со всеми вариантами инвазивного кандидоза, то есть при выявлении *Candida spp.* в любом стерильном в норме биосубстрате, а также при рецидивирующем течении и/или резистентности поверхностного кандидоза к стандартной антимикотической терапии.

C. albicans составляет 15–60% возбудителей инвазивного кандидоза. В последние десятилетия отмечено уменьшение доли *C. albicans* среди возбудителей инвазивного кандидоза и ОРИТ, где широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. Большинство изолятов *C. albicans* чувствительно *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (табл. 3).

C. parapsilosis — второй по частоте возбудитель инвазивного кандидоза, составляет 5–40% всех изолятов. *C. parapsilosis* чаще выявляют у новорожденных, больных с длительно используемыми внутрисосудистыми катетерами, протезами сосудов и сердечных клапанов. *C. parapsilosis* входит в состав биопленки на поверхности внутрисосудистых катетеров и других неорганических имплантантов. Азольные антимикотики и амфотерицин В, в отличие от каспофунгина, неактивны против *Candida spp.* в составе биопленки. Поэтому при кандидемии и ОДК внутрисосудистые, перитонеальные и другие катетеры необходимо удалить. *C. parapsilosis* чаще других *Candida spp.* обнаруживают на руках медицинского персонала, медицинском оборудовании, умывальниках и пр. *C. parapsilosis* чувствителен *in vitro* к применяемым в настоящее время антимикотикам (см. табл. 2). Показатели общей и атрибутивной летальности при кандидемии и ОДК, обусловленных *C. parapsilosis*, относительно невысоки по сравнению с другими *Candida spp.*

C. glabrata составляет 5–25% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. glabrata* относительно редко выявляют у новорожденных и детей, часто — у больных старше 65 лет, пациентов, ранее получавших антимикотики, и больных с патологией ЖКТ. *C. glabrata* чувствителен к каспофунгину, отличается сниженной чувствительностью к флуконазолу и вориконазолу, а также амфотерицину В (см. табл. 2). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. glabrata*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Выбор противогрибкового препарата для лечения кандидемии, острого диссеминированного кандидоза

Характеристика кандидоза	Схема назначения препарата
Состояние пациента средней тяжести или тяжелое, или недавнее применение азольных антимикотиков	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Состояние пациента стабильное, не было применения азольных антимикотиков	В/в или внутрь 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (А)
Нейтропения	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, в затем 50 мг/сут (А); Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)*
Новорожденные	В/в 1 мг/кг/сут (А); В/в 12 мг/кг/сут (В); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)
Вид возбудителя не определен	Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (А)*
Возбудитель: <i>C. albicans</i> , <i>C. kefyr</i> , <i>C. lusitaniae</i>	В/в или внутрь 12 мг/кг в 1-й день, затем 6 мг/кг/сут (В)
Возбудитель: <i>C. parapsilosis</i>	Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В); Липидный комплекс амфотерицина В 3–5 мг/кг/сут (С)*;
Возбудитель: <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. guilliermondii</i> , <i>C. famata</i> , <i>C. inconspicula</i> , <i>C. norvegensis</i>	Если начальное применение каспофунгина сопровождалось клиническим улучшением состояния и эрадикацией возбудителя из крови, возможно продолжение его использования (В) Каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сут (В); Вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или внутрь 800 мг в 2 приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (В)*

Примечание: * — при непереносимости или недоступности препарата — в/в 0,6–1,0 мг/кг/сут.

C. tropicalis составляет 5–15% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. tropicalis* часто выявляют у онкологических больных и реципиентов ТКСК. Выявление поверхностной колонизации *C. tropicalis* у больных с нейтропенией свидетельствует о высокой (60–80%) вероятности инвазивного кандидоза. Чувствительность *C. tropicalis* к флуконазолу и вориконазолу может быть снижена (см. табл. 2).

C. krusei составляет 3–7% возбудителей инвазивного кандидоза. *C. krusei* чаще выявляют у пациентов, ранее получавших системные антимикотики, или в отделениях, в которых широко применяют антифунгальную профилактику и эмпирическую терапию. *C. krusei* устойчив *in vitro* к флуконазолу, может быть устойчив к вориконазолу и амфотерицину В, но чувствителен к каспофунгину (см. табл. 2). Кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, отличаются высокой общей и атрибутивной летальностью.

Факторы риска. У взрослых: длительное пребывание в ОРИТ; распространенная (два локуса и более) поверхностная колонизация *Candida spp.*; применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов (ГКС) или иммуносупрессоров; длительное (более 5 дней) использование центрального венозного катетера ЦВК; тяжесть состояния больного; перфорация или хирургическое лечение

ЖКТ; инфицированный панкреонекроз; полное парентеральное питание; (искусственная вентиляция легких) ИВЛ; гемодиализ; повторные гемотрансфузии; сахарный диабет и выраженная нейтропения.

У новорожденных: недоношенность (менее 29 недель), масса тела при рождении менее 1500 г, низкий показатель по шкале Апгар, использование антибиотиков из групп карбапенемов и гликопептидов, распространенный кандидоз кожи и слизистых оболочек, а также колонизация *Candida spp.* слизистых оболочек ЖКТ.

До 10% всех случаев кандидемии и ОДК связаны со вспышками внутрибольничной инфекции, что может потребовать дополнительных мероприятий (выявление источника инфицирования, обследование рук медицинского персонала и пр.).

Клинические проявления. Возбудители и факторы риска развития кандидемии и ОДК совпадают. Основными источниками возбудителя являются катетеры в центральных сосудах, ЖКТ и мочевые пути больного. Клинические проявления кандидемии и ОДК, обусловленных разными *Candida spp.*, существенно не различаются.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса. Повышение температуры тела более 38° С, рефра-

ктерное к применению антибиотиков широкого спектра действия, выявляют у 95–97% больных, острую дыхательную недостаточность — у 20–25%, инфекционно-токсический шок — у 15–25%, признаки поражения различных органов — у 30–40%. Поэтому для своевременного выявления кандидемии всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками показано обследование для выявления очагов диссеминации, а также повторные посевы крови и материала из выявленных очагов.

Острый диссеминированный кандидоз возникает в результате гематогенного распространения *Candida spp.* в организме. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей организма, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются легкие, почки, органы зрения, головной мозг, сердце, кости, а также кожа и подкожная клетчатка.

Поражение органов зрения (кандидозный эндофтальмит, хориоретинит) развивается у 2–29% больных с кандидемией. Поэтому при выявлении кандидемии показана офтальмоскопия с расширением зрачка во время первичного обследования больного и для оценки эффективности лечения.

Поражение почек возникает у 5–20% больных с кандидемией (высокая частота у детей!) и обычно сопровождается развитием микроабсцессов. У больных возникает лихорадка, озноб, боль в пояснице или животе, изменения в анализах мочи. Острая почечная недостаточность развивается у 5–15% больных с кандидемией.

Поражение ЦНС развивается у 5–15% больных с ОДК.

Кандидозный эндокардит развивается у 5–13% больных с кандидемией, миокардит или перикардит возникают реже.

Поражение кожи и подкожной клетчатки возникает у 3–10% больных с кандидемией и характеризуется появлением папулезной сыпи диаметром 0,5–1,0 см или развитием подкожных абсцессов.

Остеомиелит, артрит обычно возникают в результате гематогенной диссеминации, реже — вследствие прямой имплантации возбудителя. При ОДК возможно поражение практически любых костей, но чаще в процесс вовлекаются позвонки. Клинические признаки неспецифичны: боль, отек и покраснение кожи в области поражения, нарушение объема движений. Нередко клинические или рентгенологические признаки остеомиелита определяют через несколько дней или недель после выявления и лечения кандидемии.

У **новорожденных** с очень низкой массой тела при рождении частота кандидемии и ОДК составляет 2–6%, но при наличии факторов риска увеличивается до 12–32%. У доношенных новорожденных с нормальной массой тела инвазивный кандидоз возникает очень редко. В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз диагностируют с первых часов от рождения до 6 сут. Врожденный кандидоз — результат трансплацентарного или вертикального (восходящего) инфицирования плода. Клинически врожденный

и приобретенный кандидоз могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек, так и кандидемия, ОДК и инвазивный кандидоз различных органов. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют на второй неделе жизни (диапазон 6–14 дней) с частотой 6–8%. Кандидоз кожи клинически выглядит, как эритематозная диффузная сыпь, похожая на поверхностный ожог, а поражение слизистых оболочек — как острый псевдомембранозный кандидоз полости рта. Кандидемии и ОДК обычно выявляют в период от 15 до 33 первых дней жизни. Основные клинические проявления кандидемии и ОДК неспецифичны, не отличаются от бактериального сепсиса. Характерна высокая частота кандидозного менингита (10–40%), реже поражаются почки, эндокард и органы зрения.

Прогноз. Установлено, что при возникновении кандидемии вероятность летального исхода больных во время госпитализации увеличивается в 1,8–2,5 раза.

У **взрослых** общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 30–70%, атрибутивная летальность — 10–49%. При этом примерно половина больных умирает в первые 14 сут после выявления кандидемии. Установлено, что общая и атрибутивная летальность достоверно снижается при ранней адекватной антифунгальной терапии, а также при удалении (замене) центральных венозных катетеров. Прогностически неблагоприятные факторы: показатель АРАСНЕ II более 18, злокачественное новообразование, применение мочевого и артериального катетера, мужской пол, применение ГКС.

У **недоношенных новорожденных** общая летальность в течение 30 сут после выявления кандидемии и ОДК составляет 32–40%.

Вид возбудителя также имеет прогностическое значение. Например, кандидемия и ОДК, обусловленные *C. krusei*, *C. glabrata* и *C. albicans*, отличаются более высокими показателями общей и атрибутивной летальности по сравнению с *C. parapsilosis*.

Диагностика основана на выявлении *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов. Диагностическая чувствительность посевов крови — 50%. Эффективные стандартизированные серологические методы диагностики не разработаны.

У больных с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками кандидемии и ОДК диагностические мероприятия следует проводить незамедлительно.

Необходимо оценить распространенность патологического процесса и выявить очаги диссеминации, а также определить вид возбудителя, поскольку от этого зависит выбор противогрибкового препарата (см. табл. 3).

Методы диагностики:

- повторные посевы крови на специализированные среды (Сабуро, сусло-агар) 2 раза в день в течение не менее 3 дней;
- посев дистального фрагмента внутрисосудистого катетера;
- прямая микроскопия и посев биосубстратов (материал из зева, моча, кал, промывная жидкость

бронхов, отделяемое из дренажей и ран) для определения степени поверхностной колонизации;

- КТ или рентгенография легких;
- КТ или УЗИ брюшной полости;
- офтальмоскопия с расширением зрачка;
- биопсия очагов поражения;
- прямая микроскопия, посев, гистологическое исследование биопсийного материала с использованием специальных окрасок (PAS, по Грокотту);
- обязательное определение вида возбудителя, выявленного при посеве любого стерильного в норме биосубстрата.

Критерии диагностики:

– кандидемия — однократное выделение *Candida spp.* при посеве крови, полученной у больного с температурой тела выше 38° С или другими признаками генерализованной воспалительной реакции;

– ОДК — кандидемия в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) или выявление *Candida spp.* при гистологическом исследовании и/или посеве материала из глубоких тканей двух и более локализаций.

Лечение. Антифунгальная терапия должна быть начата в течение первых 24 часов после выявления *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме субстратов. Позднее (только после повторного выделения *Candida spp.* из крови и других субстратов) назначение антимикотиков достоверно увеличивает летальность.

Основными препаратами для лечения инвазивного кандидоза являются каспофунгин и флуконазол. Амфотерицин В используют только при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Итраконазол и позаконазол не применяют в связи с вариабельной биодоступностью при приеме внутрь.

Всем пациентам с инвазивным кандидозом показано раннее удаление (замена) всех внутрисосудистых катетеров и других возможных источников возбудителя (мочевые катетеры, шунты, протезы).

Важным компонентом лечения являются устранение или уменьшение выраженности факторов риска (отмена или снижение дозы ГКС, компенсация сахарного диабета и др.).

Выбор противогрибкового препарата зависит от клинического состояния и возраста больного, наличия нейтропении, а также вида возбудителя и его чувствительности к противогрибковым лекарственным средствам (ЛС) (см. табл. 3).

Каспофунгин обладает фунгицидной активностью против всех возбудителей кандидоза, кроме части штаммов *C. parapsilosis*, а также отличается низкой частотой НПР и лекарственных взаимодействий. Поэтому каспофунгин является препаратом выбора в большинстве случаев кандидемии и ОДК. Обычно препарат назначают в начале лечения, когда вид возбудителя не определен или состояние больного нестабильно, а также у больных с нейтропенией.

К амфотерицину В чувствительно большинство возбудителей кандидемии и ОДК, за исключением *C.*

glabrata, *C. guilliermondii*, *C. krusei* и *C. lusitaniae*. Установлено, что амфотерицин В по сравнению с другими антимикотиками отличается достоверно большей частотой неблагоприятных побочных реакций (НПР), особенно дозозависимой нефротоксичности. При обследовании 707 больных, которым был впервые назначен амфотерицин В, частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) составила 30%. Поэтому амфотерицин В назначают только при непереносимости или недоступности других антимикотиков.

Флуконазол активен *in vitro* против большинства изолятов *C. albicans*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, отличается низкой частотой НПР и лекарственных взаимодействий. Вместе с тем, высокая частота выявления резистентных к флуконазолу возбудителей не позволяет использовать этот препарат до определения вида возбудителя, а его фунгистатический эффект — у клинически нестабильных больных и пациентов с нейтропенией. Кроме того, флуконазол не применяют при развитии кандидемии и ОДК на фоне антифунгальной профилактики азольными антимикотиками. Флуконазол назначают после определения вида возбудителя и стабилизации состояния больного. В качестве препарата первой линии флуконазол используют в отделениях с низкой частотой резистентных к препарату возбудителей инвазивного кандидоза. Флуконазол применяют в/в или внутрь в зависимости от состояния больного.

Вориконазол активен *in vitro* против большинства возбудителей кандидоза, но может быть неактивен в отношении резистентных к флуконазолу *Candida spp.*, за исключением *C. krusei*. Применение вориконазола ограничивает возможность лекарственных взаимодействий у больных, вынужденных получать большое количество ЛС. Обычно вориконазол назначают при неэффективности или токсичности других антимикотиков. Вориконазол применяют в/в или внутрь в зависимости от состояния больного.

При назначении антимикотиков следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. Если в лечебном учреждении или отделении высока частота выявления не-*albicans Candida spp.*, вначале назначают препарат широкого спектра действия, например, каспофунгин, а после стабилизации состояния больного и определения возбудителя — флуконазол или вориконазол. Кроме того, на выбор препарата влияет ранее проведенная антифунгальная профилактика или эмпирическая терапия. Если пациент до возникновения инвазивного кандидоза получал азольные антимикотики, то для стартовой терапии назначают каспофунгин.

У клинически нестабильных больных, а также до идентификации возбудителя для стартовой терапии назначают фунгицидный препарат с низким риском резистентности возбудителя: каспофунгин, при его недоступности — амфотерицин В (см. табл. 3). Стартовое применение флуконазола не показано в связи с его фунгистатической активностью и высокой вероятностью устойчивости возбудителя к флуконазолу. После стабилизации состояния больного и определе-

ния вида возбудителя возможно пероральное назначение флуконазола или вориконазола в зависимости от чувствительности возбудителя.

У больных с нейтропенией повышена частота выявления возбудителей, резистентных к флуконазолу. Кроме того, значительная часть пациентов профилактически получают азольные антимикотики. Поэтому препаратами первой линии являются каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В. Вориконазол назначают при возможном поражении легких, обусловленном *Aspergillus spp.*

У новорожденных большинство возбудителей чувствительно к флуконазолу и амфотерицину В, а нефротоксичность амфотерицина В ниже, чем у взрослых. По данным многоцентрового исследования ARTEMIS Disk, в нашей стране к флуконазолу *in vitro* чувствительны 98% *Candida spp.*, выделенных в неонатологических ОРИТ. Препаратами выбора являются амфотерицин В и флуконазол, при использовании последнего следует учитывать особенности фармакокинетики у недоношенных новорожденных. Флуконазол не назначают больным, ранее получавшим этот препарат профилактически.

Оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7 сутки. Неэффективность лечения кандидемии и ОДК может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого катетера, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, а также наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации (эндокардит, флебит, абсцесс и пр.). Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учетом вида и чувствительности возбудителя, проводят повторное обследование пациента для выявления очагов диссеминации, удаляют возможные источники инфекции и, при необходимости, проводят хирургическое лечение.

Антифунгальную терапию продолжают не менее двух недель после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida spp.* при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. По завершении лечения показано наблюдение в течение не менее двух месяцев для исключения возникновения поздних очагов гематогенной диссеминации, в том числе эндофтальмита, остеомиелита и пр.

Инвазивный аспергиллез

Грибы рода *Aspergillus* — основные возбудители микозов легких.

Возбудитель. Известно 17 *Aspergillus spp.*, вызывающих заболевания у людей. Основными возбудителями инвазивного аспергиллеза являются *A. fumigatus* (40–70%), *A. flavus* (10–25%) и *A. niger* (10–20%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже.

Идентификация вида возбудителя аспергиллеза имеет клиническое значение в связи с их различной

чувствительностью к антимикотикам. К амфотерицину В чувствительны *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, могут быть резистентны *A. terreus* и *A. nidulans*. Возбудители аспергиллеза чувствительны к вориконазолу, итраконазолу и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Приобретенная резистентность развивается редко, при длительном применении азольных антимикотиков.

Возбудители аспергиллеза распространены повсеместно, их выявляют в почве, пыли, гниющих растениях, компонентах зданий (ремонт в больнице может сопровождаться вспышками аспергиллеза), системе вентиляции и водоснабжения, пищевых продуктах (специи, кофе, чай, фрукты и пр.), на домашних растениях и цветах. Описана контаминация медицинских инструментов (ИВЛ, небулайзеры и пр.).

Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus spp.* с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются.

Факторы риска: длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови менее 500 клеток/мм³ на протяжении более 10 дней) в период диагностики или в предшествующие 60 дней; длительное (более 3 недель) использование системных ГКС (преднизолон более 0,3 мг/кг/сут) в течение 60 дней перед диагностикой; недавнее или текущее использование иммуносупрессоров (циклоспорин А, алемтузумаб и пр.); реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и цитомегаловирусная инфекция у реципиентов при аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток (алло-ТКСК); СПИД; первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь и пр.); контаминация больничных, жилых и производственных помещений *Aspergillus spp.*

Инвазивный аспергиллез наиболее часто развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической индукции или консолидации ремиссии, реципиентов алло-ТКСК при развитии РТПХ, а также у пациентов, длительно получающих ГКС и иммуносупрессоры.

В ОРИТ частота инвазивного аспергиллеза составляет 0,3–4%. Описано развитие инвазивного аспергиллеза в ОРИТ у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом, острой печеночной недостаточностью, распространенными ожогами, тяжелой бактериальной инфекцией и пр. Дополнительным фактором риска у таких пациентов является применение системных ГКС.

Клинические проявления. Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих пациентов до появления клинических признаков инвазивного аспергиллеза выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus spp.* дыхательных путей и придаточных пазух носа.

При инвазивном аспергиллезе первичное поражение легких выявляют у 80–98% больных, придаточных пазух носа — у 2–10%. *Aspergillus spp.* ангиотроп-

ны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбоз, что приводит к частой (15–40%) гематогенной диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (3–20%), кожи и подкожной клетчатки, костей, щитовидной железы, печени, почек.

Клинические признаки инвазивного аспергиллеза легких обычно неспецифичны. Рефрактерную к антибиотикам лихорадку отмечают лишь у половины больных, типичные признаки ангиоинвазии, например, кровохарканье или «плевральные» боли в груди, еще реже. Поэтому заболевание обычно диагностируют поздно, нередко посмертно (рис. 1).

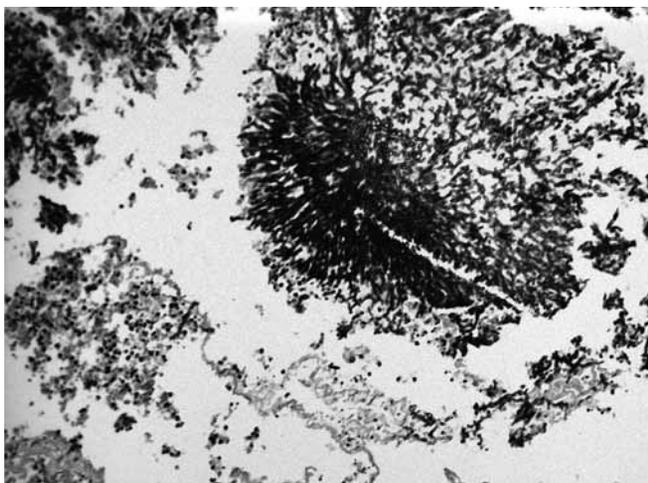


Рис. 1. Аспергиллез легкого, окраска гематоксилин-эозином, ув. ×100

Острый инвазивный аспергиллезный риносинусит составляет 2–10% всех случаев инвазивного аспергиллеза. Ранние клинические признаки (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза, нарушению зрения, конъюнктивиту и отеку век, разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпов. При поражении головного мозга развиваются головные боли, обмороки и нарушение сознания.

Гематогенная диссеминация — частое (15–40%) осложнение прогрессирующего аспергиллеза у больных с тяжелой иммуносупрессией, при высокодозной терапии ГКС и пр. (рис. 2). У таких пациентов гематогенная диссеминация происходит очень быстро, при этом могут поражаться буквально все органы и ткани (наиболее часто головной мозг, кожа и подкожная клетчатка, кости, кишечник и пр.). Летальность при диссеминированном аспергиллезе достигает 60–90%.

Аспергиллез ЦНС характеризуется очень высокой летальностью (60–99%), его нередко выявляют лишь посмертно. Обычно поражение ЦНС возникает в результате гематогенной диссеминации, а также распространения инфекции из придаточной пазухи или орбиты. Частота поражения ЦНС зависит от степени иммуносупрессии и у разных категорий больных



Рис. 2. Aspergillus в легочном сосуде, импрегнация по Грокотту, ув. ×200

варьирует от 3 до 20%. Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко (рис. 3, 4). Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны.

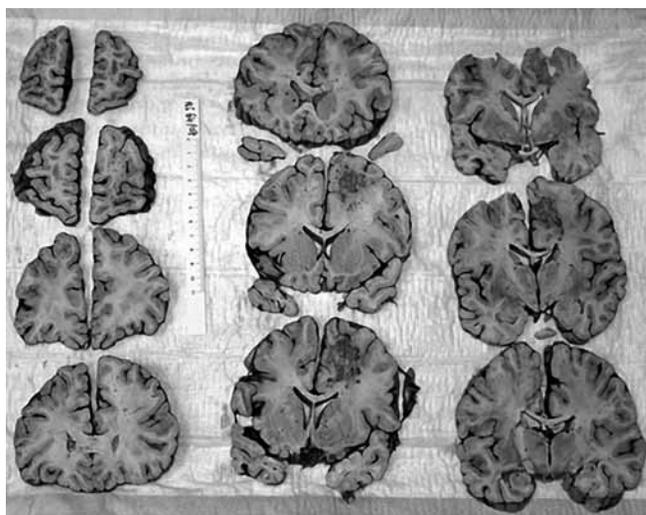


Рис. 3. Аспергиллез головного мозга, макроскопический вид

Прогноз. Летальность зависит от адекватности лечения, распространенности или локализации аспергиллеза, а также тяжести «фонового» заболевания и выраженности иммуносупрессии. Без лечения инвазивный аспергиллез практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 недель после начала заболевания.

Прогностически неблагоприятным является неконтролируемое основное заболевание, применение

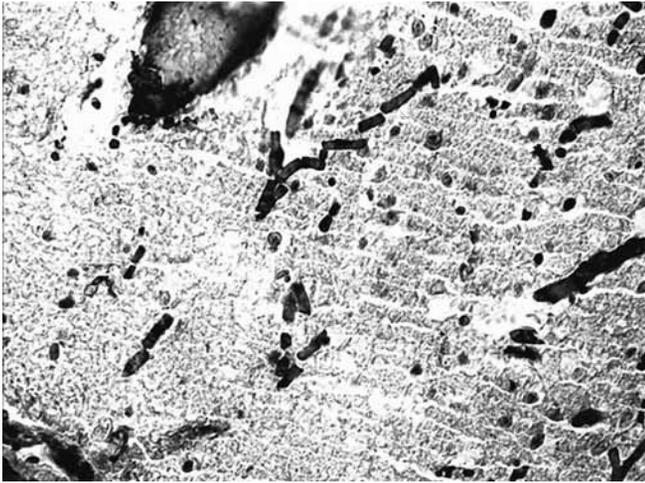


Рис. 4. Аспергиллез головного мозга, импрегнация по Грокотту, ув. $\times 200$

высоких доз ГКС перед выявлением аспергиллеза, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

Диагностика. Важнейшее условие успешного лечения инвазивного аспергиллеза — ранняя диагностика, которая нередко является трудной задачей. Основной метод выявления очагов поражения — КТ, серологической диагностики — определение галактоманнана в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) и в сыворотке крови, микробиологического подтверждения диагноза — микроскопия и посев респираторных субстратов.

Инвазивный аспергиллез часто диагностируют поздно, нередко посмертно. Клинические и рентгенологические признаки заболевания неспецифичны. При КТ легких симптом ореола отмечают менее чем у четверти больных. Примерно у половины пациентов выявляют очаги деструкции и полости в легких, но специфичность этих признаков невелика.

Есть данные о диагностической эффективности выявления галактоманнана методом *Platelia Aspergillus*, Bio-Rad, хотя специфичность и чувствительность этого метода могут варьировать у разных категорий больных. Ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* связывают с применением некоторых антибактериальных препаратов (например, пиперациллина/тазобактама), наличием галактоманнана в продуктах питания (крупа, макароны), а также перекрестными реакциями с экзоантигенами бактерий и других микромицетов. У детей ложноположительные результаты теста *Platelia Aspergillus* отмечают чаще, чем у взрослых. Ложноотрицательные результаты могут быть связаны с профилактическим или эмпирическим применением противогрибковых препаратов.

Характерным признаком инвазивного аспергиллеза служит выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° . Однако частота обнаружения *Aspergillus spp.* при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным инвазивным аспергиллезом легких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у многих пациентов невозможно.

Поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного инвазивного аспергиллеза. Эффективность микроскопического исследования увеличивается после обработки респираторных субстратов калькофлюором белым. Следует отметить, что даже при диссеминированном аспергиллезе возбудитель очень редко выделяют при посеве крови.

Методы диагностики

- КТ или рентгенография легких, придаточных пазух;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- определение галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови (*Platelia Aspergillus*, Bio-Rad);
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

Аспергиллез ЦНС необходимо исключить во всех случаях появления необъясненной неврологической симптоматики у больных с инвазивным аспергиллезом другой локализации.

Диагностическое значение высокого уровня фибриногена (более 6,0 г/л) и прокальцитонина в сыворотке крови не определено. Повышение уровня С-реактивного белка неспецифично.

Критерии диагностики. Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, радиологических признаков инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ.

Инвазивный аспергиллез легких

— КТ, рентгенографические признаки инвазивного микоза легких в сочетании с выявлением галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови или *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты и БАЛ.

Инвазивный аспергиллез придаточных пазух носа

— КТ, рентгенографические признаки инвазивного микоза придаточных пазух носа в сочетании с выявлением *Aspergillus spp.* при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве отделяемого из носа, аспирата из придаточных пазух.

Лечение инвазивного аспергиллеза легких включает антифунгальную терапию, устранение или снижение выраженности факторов риска и хирургическое удаление пораженных тканей. При выявлении диагностических признаков инвазивного аспергиллеза лечение должно быть начато незамедлительно.

Выбор противогрибкового препарата

Инвазивный аспергиллез

Препарат выбора:

- вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг/сут в 2 введения или внутрь 800 мг в 2

приема в 1-й день, затем 400 мг/сут в 2 приема (А); у детей (2–12 лет): в/в 7 мг/кг 2 раза в сутки; внутрь: 0,2 г 2 раза в сутки.

Альтернативные препараты:

- каспофунгин в/в 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут (В);
- липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (В);
- позаконазол внутрь 800 мг/сут (В);
- амфотерицин В в/в 1–1,5 мг/кг/сут — при непереносимости или недоступности других антимикотиков (А).

Комбинированная терапия — при неэффективности стартовой терапии вориконазолом

- каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным комплексом амфотерицина В (С).

Препаратом выбора для лечения инвазивного аспергиллеза является вориконазол, альтернативными — каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В и позаконазол.

Обычно начинают с в/в введения вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможно применение таблетированной формы препарата. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома Р450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценивать эффект антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует на 4–7 сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (зигомикоз), резистентность *Aspergillus spp.*, взаимодействия с другими ЛС, а также особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также альтернативные препараты (каспофунгин, липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол) или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (вориконазол и каспофунгин или липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин).

Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность, дозозависимая нефротоксичность и инфузионные реакции. Амфотерицин В назначают при непереносимости или недоступности других антимикотиков. Для снижения нефротоксичности применяют гидратацию физиологическим раствором, восполнение дефицита калия и магния, а также отмену других нефротоксичных препаратов. Совместное применение лазикса и амфотерицина В повышает нефротоксичность последнего. У больных с выраженным нарушением функции почек применение амфотерицина В не рекомендуют, однако при проведении хронического гемодиализа амфотерицин В используют в обычной дозе — 1–1,5 мг/кг/сут.

Итраконазол (раствор для приема внутрь) назначают при стабилизации состояния больного после на-

чального применения вориконазола и др. В связи с вариабельной биодоступностью итраконазол для лечения аспергиллеза у больных в ОРИТ не применяют.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Обычно антифунгальную терапию продолжают не менее трех месяцев. Однако, у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией нейтропении, а также отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров и пр. Эффективность различных «иммуномодуляторов» в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не установлена.

Хирургическое лечение. Основным показанием для хирургического лечения, лобэктомии или резекции пораженного участка легкого, является высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов).

Криптококкоз

Криптококкоз — оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus spp.*, который возникает преимущественно у больных с Т-клеточным иммунодефицитом и обычно проявляется менингоэнцефалитом. Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции.

Возбудитель C. neoformans, очень редко — *C. albidus*, *C. laurentii*, а также *C. gattii*. *C. neoformans*, *C. albidus* и *C. laurentii* распространены повсеместно, *C. gattii* — в регионах с тропическим и субтропическим климатом.

Характерной особенностью возбудителя криптококкоза является наличие полисахаридной капсулы, содержащей ингибиторы фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета.

C. neoformans чувствителен *in vitro* к амфотерицину В, вориконазолу и флуцитозину, устойчив к каспофунгину. В Санкт-Петербурге к флуконазолу чувствительны 78% первичных изолятов *C. neoformans*, при персистирующем течении заболевания — 34%.

Возможно развитие приобретенной резистентности *C. neoformans* к флуцитозину и флуконазолу.

Факторы риска: СПИД, длительное применение ГКС и иммуносупрессоров, трансплантация органов и тканей, некоторые гемобластозы (острый лимфобластный лейкоз, лимфома), декомпенсированный сахарный диабет, печеночная и почечная недостаточность, саркоидоз, коллагенозы. У 5–15% больных криптококкозом указанные факторы риска не выявляют. У женщин заболевание возникает реже, чем у мужчин, у детей — реже, чем у взрослых.

Клинические проявления. Заражение обычно происходит ингаляционным путем. После более или ме-

нее длительного (от нескольких дней до нескольких месяцев) инкубационного периода возникает поражение легких, затем гематогенная диссеминация с поражением головного мозга и других органов. Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных СПИД наиболее часто поражаются ЦНС, легкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д. У других категорий пациентов, как правило, выявляют криптококковый менингоэнцефалит, диссеминированная инфекция нехарактерна.

Криптококковый менингоэнцефалит развивается у 70–90% больных (рис. 5, 6). Обычно клинические



Рис. 5. Криптококковый менингоэнцефалит у больной СПИД, макроскопический вид

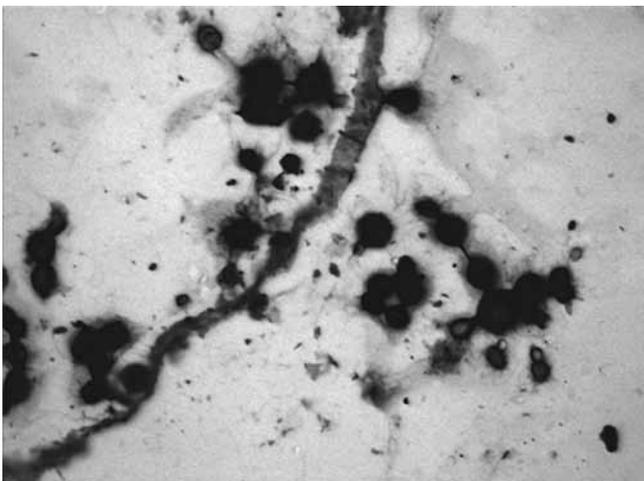


Рис. 6. Криптококковый менингоэнцефалит у больной СПИД, альциановый синий, ув. ×600

признаки появляются постепенно, но при резко выраженном иммунодефиците, возможно острое начало заболевания. Проявляется головной болью (75–90%), тошнотой и рвотой (30–50%), фотофобией и нарушением зрения (20–30%), очаговыми неврологическими симптомами и нарушением психики и сознания

(10–30%). В отличие от бактериального менингита типичные менингеальные симптомы нехарактерны, их выявляют у 30–45% больных.

Характерным признаком криптококкового менингоэнцефалита является высокое внутричерепное давление. Например, у больных СПИД повышение давления спинномозговой жидкости (СМЖ) более 250 мм вод. ст. выявляют в 75% случаев. Высокое внутричерепное давление является основной причиной ранней летальности и сопровождается отеком зрительного нерва, нарушением зрения, нарушением слуха, сильной головной болью, нарушением сознания и патологическими рефлексами.

Криптококкоз легких. Клинические проявления зависят от степени иммунодефицита и варьируют от субклинического течения до острой дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома (рис. 7). Основными клиническими признаками острого криптококкоза легких являются фебрильная температура тела (80–85%), кашель (60–70%), одышка (45–55%), снижение массы тела (40–50%), редко — боли в грудной клетке и кровохарканье.

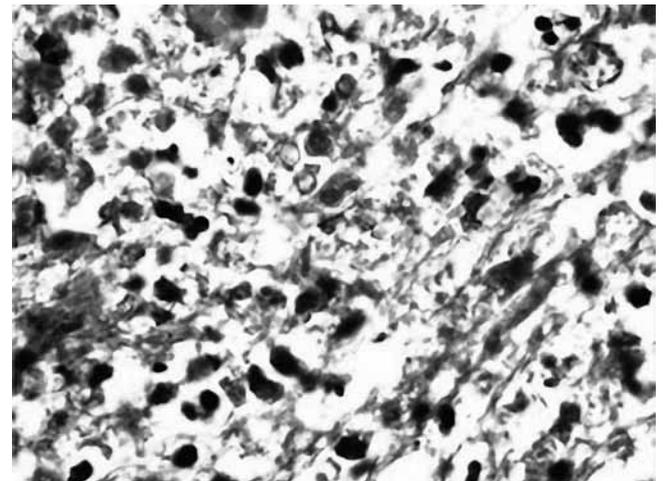


Рис. 7. Криптококкоз легких у больной СПИД, ув. ×1000

Диссеминированный криптококкоз с поражением кожи, предстательной железы, органов зрения, костей, почек и других органов и систем возникает у 10–20% больных.

Прогноз. Без лечения летальность при криптококковом менингоэнцефалите у больных СПИД достигает 100%, в период начального лечения умирает 10–25% больных, еще 30–60% — в течение первых 12 месяцев лечения. Предикторами летального исхода являются неконтролируемый СПИД, тяжелое нарушение сознания (ступор, кома) и высокое (выше 250 мм вод. ст.) давление СМЖ.

У ВИЧ-негативных больных летальность при криптококкозе составляет 30%. Прогностически неблагоприятные факторы: возраст более 60 лет, гематологическое новообразование, почечная или печеночная недостаточность, продолжение применения стероидов и иммуносупрессоров.

Диагностика. Основным методом диагностики является выявление *C. neoformans* при микроскопии

и посева СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена в СМЖ и крови.

Диагностическая чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–70%. На стандартных средах колонии *C. neoformans* обычно выявляют через 3–10 дней. Диагностическая чувствительность посева СМЖ — 50–70%. В отличие от *Aspergillus spp.* возбудитель криптококкоза не столь широко распространен в окружающей среде, в отличие от *Candida spp.* он не является естественным обитателем организма человека. Поэтому выявление *C. neoformans* в любом случае с высокой вероятностью свидетельствует о наличии инфекции.

Определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови имеет большое значение в ранней диагностике криптококкоза. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (*Pastorex Crypto-Plus, Bio-Rad*) превышают 90%. Ложноположительные результаты определения криптококкового антигена встречаются редко, они возможны при злокачественном новообразовании, высоком титре ревматоидного фактора в сыворотке крови, а также при инфекциях, обусловленных *Trichosporon spp.*, *Capnocytophaga canimorsus* и *Stomatococcus mucilaginosus*.

Люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть выполнена при любой локализации криптококковой инфекции, поскольку криптококковый менингоэнцефалит может протекать бессимптомно, а нормализация внутричерепного давления является важнейшим методом снижения ранней летальности.

При КТ или МРТ головного мозга у 30–40% больных криптококковым менингоэнцефалитом выявляют атрофию коркового слоя, у 15–25% — поражение вещества головного мозга, у 10–20% — гидроцефалию. МРТ — более эффективный метод диагностики изменений ЦНС при криптококкозе, чем КТ.

Дифференциальную диагностику криптококкового менингоэнцефалита проводят с инфекцией, обусловленной простейшими (*Toxoplasma gondii*), вирусами (JCV, CMV, EBV, HSV, VZV) бактериями (*S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*) и другими микромицетами (*Cladophialophora bantiana*, *Aspergillus spp.* и пр.).

КТ легких — более эффективный метод диагностики криптококкоза легких, чем рентгенография. Основными радиологическими признаками криптококкоза легких являются интерстициальная инфильтрация и лимфаденопатия, субплевральные очаги с нечеткими контурами, шаровидные образования в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей; одиночные или множественные округлые образования, реже — плеврит. У больных СПИД необходимо исключить пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, у больных без СПИД — *Mycobacterium tuberculosis*.

Методы диагностики:

— люмбальная пункция с определением давления в СМЖ (при любом клиническом варианте криптококкоза);

- клинический и биохимический анализы СМЖ;
- микроскопия СМЖ, других биологических жидкостей, материала из очагов поражения (окраска альциановым синим, тушевые препараты);
- посев СМЖ, крови, мочи, простатической жидкости, материала из очагов поражения;
- определение антигена *C. neoformans* в СМЖ и крови тестом латекс-агглютинации (*Crypto-Plus, Bio-Rad*);
- МРТ или КТ головного мозга, КТ или рентгенография легких;
- выявление источника инфекции и очагов диссеминации, получение материала из очагов поражения.

Критерии диагностики:

Менингит — выявление *C. neoformans* при микроскопии или посева СМЖ, или определение антигена *C. neoformans* в СМЖ.

Пневмония — КТ или рентгенографические признаки микоза легких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в крови.

Криптококкоз другой локализации — клинические, рентгенологические (КТ, МРТ и пр.) признаки локальной инфекции в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании материала из очага поражения.

Лечение. Основными лечебными мероприятиями являются антифунгальная терапия, коррекция внутричерепного давления и купирование или снижение выраженности факторов риска.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков зависят от состояния больного и локализации процесса, а также от фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Амфотерицин В плохо проходит через гематоэнцефалический барьер ГЭБ, его клиническую эффективность при лечении криптококкового менингита объясняют высокой концентрацией в воспаленных менингеальных оболочках, а также фунгицидным действием. Флуцитозин хорошо проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Флуконазол и вориконазол хорошо проходят через ГЭБ, уровень флуконазола в СМЖ составляет 52–85% концентрации в плазме крови, вориконазола — около 50%. Кроме того, вориконазол создает высокие концентрации в веществе головного мозга.

Эффективность современных схем лечения криптококкоза установлена в РКИ.

При криптококковом менингоэнцефалите в начале лечения назначают амфотерицин В в сочетании с флуцитозином. У больных с высокой вероятностью нефротоксичности амфотерицина В (реципиенты трансплантатов почки при необходимости применения циклоспорина А и других нефротоксичных медикаментов) вместо обычного амфотерицина В применяют липидный комплекс амфотерицина В. После стабилизации состояния больного, которое обычно наступает через 2 недели, назначают флуконазол.

Флуконазол в качестве начальной терапии используют только при невозможности применения стандартного или липидного амфотерицина В, поскольку при использовании флуконазола эрадикация возбудителя из СМЖ наступает медленнее. В связи с этим, в начале лечения используют высокие дозы флуконазола 800 мг/сут.

Вориконазол применяют при неэффективности или токсичности других препаратов. При использовании азольных препаратов следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий, в том числе снижения эффективности азолов на фоне применения рифампицина, а также повышение токсичности некоторых антиретровирусных препаратов.

Антифунгальную терапию продолжают до стойкого купирования клинических признаков инфекции, устранения или стабилизации радиологических признаков, эрадикации возбудителя из СМЖ, крови и очагов поражения, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Через 2 недели адекватной антифунгальной терапии эрадикацию возбудителя из СМЖ отмечают у 60% больных, через 10 недель — у 70%. Определение криптококкового антигена не является методом оценки эффективности лечения в связи с его длительным персистированием в СМЖ и сыворотке крови даже при успешном лечении.

У больных СПИД антифунгальную терапию прекращают только после эффективной в течение 3 месяцев АРТ (количество CD4+ Т-лимфоцитов в крови более 100–200 кл/мкл). При последующей неэффективности антиретровирусной терапии (АРТ) применение антимикотиков следует возобновить. Продолжительность антифунгальной терапии у больных без ВИЧ-инфекции зависит от выраженности заболевания и степени иммуносупрессии и обычно составляет от 3 до 12 месяцев.

При криптококковой пневмонии или неменингеальном криптококкозе другой локализации у гемодинамически нестабильных больных препаратом выбора является амфотерицин В, у стабильных пациентов — флуконазол. Итраконазол или вориконазол применяют при неэффективности или невозможности применения флуконазола.

Выбор противогрибкового препарата:

Менингоэнцефалит

Препараты выбора:

— амфотерицин в/в В 0,7–1,0 мг/кг/сут в течение 2 недель в сочетании с флуцитозином в дозе 25 мг/кг массы тела 4 раза в сутки, после чего флуконазол в/в или внутрь 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут в течение не менее 10 недель (А).

Альтернативные препараты:

— флуконазол в/в или внутрь 800 мг/сут (В);
— вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 400 мг/сут в 2 приема (С);
— липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сут (С).

Пневмония; внелегочный, неменингеальный криптококкоз

Препараты выбора:

— амфотерицин В в/в 0,6 мг/кг/сут (В);
— флуконазол в/в или внутрь 800 мг в 1-й день, затем 400 мг/сут (В).

Альтернативные препараты:

— вориконазол в/в 6 мг/кг в 2 введения в 1-й день, затем 4 мг/кг в 2 введения или вориконазол внутрь 400 мг/сут в 2 приема (С);
— итраконазол внутрь 400 мг/сут (С).

Коррекция внутричерепного давления — обязательное условие снижения ранней летальности и предотвращения инвалидизации пациентов. Больным с давлением СМЖ более 250 мм вод. ст. проводят удаление СМЖ до снижения давления менее 200 мм вод. ст., затем — ежедневные пункции до стойкой нормализации давления. При неэффективности этих мероприятий и устойчиво повышенном давлении СМЖ проводят дренаж, вентрикулоперитонеальное или вентрикулоатриальное шунтирование. Эффективность применения ГКС, маннитола, диакарба у таких больных не доказана. Больным с давлением СМЖ менее 250 мм вод. ст. проводят антифунгальную терапию с повторной спинномозговой пункцией, определением давления и микологическим исследованием СМЖ через две недели.

Устранение или снижение выраженности факторов риска, например, отмена или снижение дозы ГКС и иммуносупрессоров, а также АРТ у больных СПИД является необходимым условием успешного лечения криптококкоза любой локализации. У ВИЧ-положительных больных с криптококковым менингоэнцефалитом АРТ обычно начинают после стабилизации состояния больного и достижения устойчивого эффекта антифунгальной терапии.

Синдром воспалительной иммунореабилитации, асептическая реакция на сохраняющиеся антигены возбудителя, осложняет проведение АРТ или отмену ятрогенной иммуносупрессии у перенесших криптококкоз больных. Частота синдрома воспалительного восстановления иммунитета при АРТ у ВИЧ-положительных больных криптококковым менингоэнцефалитом достигает 15–30%, медиана появления признаков синдрома после начала антиретровирусной терапии — 30 дней.

Синдром воспалительной иммунореабилитации при криптококком менингоэнцефалите обычно проявляется парадоксальным усилением клинических признаков, повышением давления СМЖ, увеличением содержания в СМЖ лейкоцитов и белка при отсутствии *C. neoformans*. У некоторых больных локализация воспалительной реакции отличается от места первичной инфекции. Например, у больного менингоэнцефалитом возникают признаки пневмонии.

Для диагностики синдрома воспалительной иммунореабилитации необходимо исключить рецидив инфекции, для лечения может потребоваться иммуносупрессия с применением ГКС, а также мероприятия по снижению внутричерепного давления.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. «Диагностика микозов». СПб, Издательский дом СПбМАПО, 2004. — 186 с.
2. *Диагностика* и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. Под ред. Н.Н. Клишко. М., Боргес, 2010. — 92 с.
3. Клишко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. — М., Ви Джи Групп, 2008. — 336 с.
4. Cornely O.A., Lasso M., Betts R. et al. Caspofungin for the treatment of less common forms of invasive candidiasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60:363–9.
5. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:348–59.
6. Manzoni P., Stolfi I., Pugini L. et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:2483–95.
7. Ostrosky-Zeichner L., Aranha L., Eggiman P. et al. Preliminary results of a multicenter, international, retrospective study to validate a clinical prediction rule to identify critically-ill patients at risk of invasive candidiasis for treatment with empirical antifungal therapy (TREAT study). 48th ICAAC 2008; M-1853.
8. Paphitou N.I., Ostrosky-Zeichner L., Rex J.H. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med. Mycol.* 2005; 43:235–43.
9. Pappas P.G. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 503–35.
10. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50: 291–322.
11. Pfaller M.A., Diekema D.J., Gibbs D.L. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species to Fluconazole and Voriconazole Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *J. Clin. Microbiol.* published online ahead of print on 17 February 2010, 02117–09.
12. Vasylieva N., Klimko N., Bogomolova T. et al. Cryptococcosis in St-Petersburg, Russia, 1998–2009. *ISHAM* 2009: PP-07–43.

УДК 616.34/36

РОЛЬ МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СИНДРОМА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ*В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, О.И. Ефимов, Н.Л. Денисов*

Военно-медицинская академия им С.М.Кирова, Санкт-Петербург

THE ROLE OF GUT MICROBIAL-TISSUE COMPLEX IN DEVELOPMENT OF CHRONIC SYSTEM INFLAMMATION AND INSULIN-RESISTANCE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE*V.B. Grinevich, E.I. Sas, O.I. Efimov, N.L. Denisov*

Military-Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

Целью данного исследования было изучить роль кишечной микрофлоры в развитии хронического системного воспаления и инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП), а также оценить эффекты пребиотической коррекции у данной категории пациентов. Обследовано 96 пациентов, средний возраст $42,8 \pm 13,4$ года. Установлено, что восстановление кишечного биоценоза путем введения в состав комплексной терапии НЖБП пребиотического комплекса способствует не только нормализации показателей углеводного обмена, но и улучшению морфологической картины заболевания в виде снижения степени стеатоза и гистологической активности в печени.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени.

The aim of this study was to investigate the role of gut microbiota in development of a chronic system inflammation and insulin-resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to estimate the effects of prebiotical therapy in the given category of patients. 96 patients were examined (mean age $42,8 \pm 13,4$ years). Obtained findings support the hypothesis that restoration of gut biocenosis enhances insulin sensitivity, improves liver function, reduces steatosis and fibrosis in patients with NAFLD.

Key words: gut microbiota, chronic system inflammation, insulin-resistance, non-alcoholic fatty liver disease.

Введение. В соответствии с современным определением состояние инсулинорезистентности (ИР) является отражением недостаточной силы инсулиновых сигналов в цепи внутриклеточных сигнальных молекул, начиная от инсулиновых рецепторов вплоть до финальных субстратов действия инсулина, вовлеченных в плейотропные метаболические и митогенные реакции клеток [6]. Указанные клеточные изменения в свою очередь влекут за собой развитие нарушения толерантности к глюкозе, дислиппротеидемии, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и артериальной гипертензии. В связи с этим особое значение приобретает общепринятая концепция так называемого синдрома ИР или «метаболического синдрома», характеризующегося увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что вызывает развитие артериальной гипертензии и нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов [7].

В настоящее время сформировалось четкое мнение о связи синдрома ИР с кардиоваскулярной патологи-

ей, однако результаты исследований последних лет существенно расширяют понятие синдрома ИР. Так, установлено сочетание ИР с поражением печени, эндотелиальной дисфункцией, синдромом поликистозных яичников, повышением маркеров воспаления, нарушением в системе коагуляции. Выявлены корреляции между нарушением липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, и гастроэнтерологическими заболеваниями — язвенной болезнью, панкреатитом, неалкогольной жировой болезнью печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника. Установливаемые при этом патологические закономерности не зависят от нозологии и касаются общих для всех этих заболеваний патологических процессов [8].

Традиционно при рассмотрении механизмов формирования синдрома ИР большое значение придается печени — главному органу глюконеогенеза. При этом печень является не только «колыбелью» метаболических расстройств, но и мишенью этих нарушений, одним из основных морфологических проявлений которых является избыточное отложение жира в гепатоци-

тах. В последующем происходит изменение функциональной активности клеток печени и комплексная перестройка регуляции гомеостаза, способствующая развитию патоморфологических изменений вначале по типу дистрофии и крупнокапельного ожирения, а в дальнейшем — воспаления и фиброза. [3].

С позиции современных концепций одним из ранних предвестников и признанным компонентом метаболического синдрома является зачастую случайно выявляемая при ультразвуковом исследовании неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Распространенность НЖБП до сих пор точно не известна. В европейских странах НЖБП диагностируют приблизительно у 12% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. Закономерно, что у тучных людей распространенность НЖБП выше и составляет 19%, тогда как при нормальной массе тела диагностируется только в 8,7% случаев [1].

Основной причиной развития НЖБП является повышенное содержание в печени свободных жирных кислот. В соответствии с последними представлениями о патогенезе данного заболевания выделяют два этапа его развития. Первый этап — накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах, то есть формирование собственно стеатоза печени. Второй этап — развитие воспаления и формирование собственно стеатогепатита. Принято считать, что второй этап заболевания является наиболее важным, поскольку факт воспаления, его интенсивность и степень фиброза ткани печени в большей степени определяют характер течения болезни и ее прогноз. При этом в настоящее время основную роль в развитии стеатогепатита отводят качественным и количественным нарушениям состава микробиоты кишечника, которые рассматриваются в качестве индуктора ФНО- α — стимулированной воспалительной реакции.

В частности, недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что изменение (модификация) состава микробиоты кишечника за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры улучшает толерантность к пероральной нагрузке глюкозой и уменьшает стеатоз печени у мышей с наследственной предрасположенностью к ИР. [10] Кроме того, в этих же исследованиях отмечена корреляция между уменьшением количества патогенных и условно-патогенных бактерий в слепой кишке и снижением концентрации липополисахарида (ЛПС) в плазме крови, а так же уменьшением экспрессии мРНК кишечного шает толерантность к пероральной нагрузке посредством назначения норфлоксацина и ампицилина ФНО- α [9]. Полученные данные свидетельствуют, что микробиота кишечника является фактором, определяющим чувствительность организма к инсулину, при этом улучшение чувствительности к инсулину связано со снижением в плазме крови концентраций ЛПС и продуцируемого кишечником провоспалительного цитокина ФНО- α . [11].

Таким образом, присутствие отдельных бактерий в кишечнике может обуславливать слабо выраженное

хроническое системное воспаление (ХСВ), которое в свою очередь приводит к формированию ИР [5]. А развитие НЖБП можно рассматривать как общебиологическую реакцию на ХСВ, индуцированное дисбиотическими нарушениями. Как правило, метаболические и воспалительные изменения протекают одновременно и клиническое разделение на стеатоз и стеатогепатит носит лишь условный характер.

Благодаря детальному изучению роли отдельных представителей биоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма, в настоящее время некорректно рассматривать отдельно микрофлору кишечника, слизистую оболочку с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, межучасточным веществом и вегетативной нервной системой — все перечисленные компоненты являются элементами единой системы: **микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК)** [2].

Результаты ряда экспериментальных исследований поддерживают идею о том, что восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника может сопровождаться улучшением гликемического контроля. Тем не менее необходимо продолжать исследования для того, чтобы доказать, что восстановление качественного и количественного состава микробиоты кишечника действительно является безопасным и эффективным терапевтическим методом комплексного лечения нарушений толерантности к углеводам у человека [4].

Материалы и методы. В качестве базовых в исследовании использованы следующие стационары Санкт-Петербурга: клиника гастроэнтерологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, гастроэнтерологический центр 442 ОВКГ им. З.П. Соловьева, гастроэнтерологическое отделение больницы Святой Преподобномученицы Елизаветы. Выборка больных НЖБП формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения.

В состав анализируемой выборки было включено 96 больных НЖБП, их средний возраст составил $42,8 \pm 13,4$ года. Соотношение мужчин и женщин было 45,8% и 54,2% (44 и 52 человек, соответственно). Средний возраст мужчин составил $44,1 \pm 14,4$ года, женщин — $41,5 \pm 12,4$ года. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включали только европеоидов. НЖБП устанавливали как диагноз исключения, при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени.

Всем пациентам в динамике было проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее: оценку выраженности клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов с использованием балльной визуально-аналоговой шкалы; определение биохимических показателей крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза, амилаза, глюкоза, калий, церулоплазмин, медь, железо, протромбин, α_1 -антитрипсин, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, С-пептид); а также уровней

инсулина и глюкагона; фенотипирование липопротеидов сыворотки крови; оценку иммунологических показателей (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α); проведение перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с определением уровня инсулина натощак, в первый и второй час теста; показатели инсулинорезистентности, коэффициенты: QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) = $1/[\log(I0)+\log(G0)]$, где I0 – базальное содержание глюкозы в крови (мг/дл), G0 – базальное содержание инсулина в крови (мМЕ/мл), НОМА-IR (модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мЕд/мл) глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; оценку микробного пейзажа кала; определение маркеров вирусных гепатитов и выполнение ПЦР; осмотр нарколога на предмет исключения склонности к употреблению алкоголя; биопсию печени с последующим морфологическим исследованием биоптатов (по E. Brunt, 2000).

В соответствии с дизайном исследования пациенты были разделены на две группы. Пациенты основной группы, помимо стандартной терапии, получали пребиотический комплекс Эубикор внутрь по 2 пакетика 3 раза в день сроком 3 месяца. Группа сравнения получала только стандартную терапию препаратами урсодеооксиголевой кислоты. Из исследования исключали пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов оценки микробного пейзажа кала и в частности доли представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры показал, что у больных НЖБП в большом проценте случаев в диагностически значимом титре выявлялись эшерихии с гемолизирующими свойствами, стафилококки, дрожжеподобные грибы, вейлонеллы, условно-патогенные энтеробактерии.

В подтверждение сопряженности нарушений углеводного обмена с изменениями состава кишечной микрофлоры, у больных НЖБП было установлено, что рост коэффициента НОМАIR наблюдался при повышении концентрации гемолитической кишечной палочки ($r=0,60$; $p<0,05$) и дрожжеподобных грибов ($r=0,62$; $p<0,05$) в кишечном содержимом. Такой же характер связи был выявлен между уровнем НОМАIR и количеством стафилококков ($r=0,82$; $p<0,01$) и клебсиелл ($r=0,79$; $p<0,01$).

С другой стороны, нарастание ИР сопровождалось снижением количества облигатной микрофлоры кишечника. В подтверждение этого выявлена обратная связь между выраженностью ИР и содержанием бифидобактерий ($r=-0,76$; $p=0,01$). Кроме того, отмечена обратная корреляционная связь между содержанием клостридий и уровнем QUICKI ($r=-0,60$; $p=0,05$), подтверждающая влияние клостридиальной флоры на углеводный обмен.

Вероятнее всего, изменения МТКК у больных НЖБП сопровождаются нарушением состояния равновесного обмена пищевыми субстратами между различными микроорганизмами, кишечным эпителием и пищевыми ингредиентами, а так же развитием ХСВ.

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что достижение нормального состояния МТКК тесно связано со снижением ИР периферических тканей.

Для изучения причинно-следственных связей, обуславливающих зависимость и вклад клинических, лабораторных и инструментальных показателей у больных НЖБП в формирование морфологических признаков НЖБП, был использован множественный регрессионный анализ. Для этого с помощью корреляционного анализа были отобраны переменные с высоким уровнем достоверности ($p<0,05$), связанные со значениями исследованных гистологических характеристик. Далее посредством поочередного включения в модель наиболее значимых показателей были сформированы группы факторов для построения моделей множественной регрессии.

Уравнение множественной регрессии (I) для показателя «стадия стеатоза» (по Brunt, 2000) у больных НЖБП имело следующий вид:

$$Y = -5,27 - 0,48X_1 + 0,2X_2 - 0,2X_3 + 0,05X_4 + 0,18X_5 + 0,25X_6 \quad (I) \\ F = 29,6 \quad p \rightarrow 0$$

где: Y – степень стеатоза (1 – I ст., 2 – II ст., 3 – III ст.); X₁ – уровень ЛПВП (ммоль/л); X₂ – индекс массы тела (кг/м²); X₃ – степень дисбиотических нарушений; X₄ – уровень инсулина на 1-й час ПТТГ (пкмоль/л); X₅ – концентрация E. coli (гемолизирующие) в содержимом толстой кишки (lgКОЕ/г); X₆ – повышенная экзогенность печени по данным УЗИ (1 – нет, 2 – есть).

Как следует из уравнения I, прогрессирование стеатоза печени ассоциировалось с уменьшением уровня ЛПВП, что было обусловлено как антиатерогенными свойствами данной фракции липопротеидов, так и ранее выявленной возможностью ЛПВП предупреждать развитие ИР. Повышение степени стеатоза печени закономерно сочеталась со степенью дисбиотических нарушений, как одного из основных патогенетических факторов НЖБП. Связь стеатоза печени с уровнем инсулина на 1-й час ПТТГ отражала сопряженность патогенетических механизмов развития СГ с формированием нарушений углеводного обмена. Прямая корреляционная связь уровня гемолизирующих эшерихий с ростом степени стеатоза указывала на сопряженность изменений именно данного микробиологического эпитопа с отложением жира в печени.

Модель множественной регрессии (уравнение II) для показателя «морфологическая активность заболевания» (по Brunt, 2000) у больных НЖБП имела вид:

$$Y = -4,5 + 0,8X_1 + 0,29X_2 + 0,25X_3 + 0,21X_4 + 0,02X_5 + 0,02X_6 - \\ - 0,13X_7 \quad (II) \quad F = 16,36 \quad p \rightarrow 0$$

где: Y – степень морфологической активности в печени (1 – I ст., 2 – II ст., 3 – III ст.); X₁ – степень стеатоза (по Brunt, 2000) по данным морфологического исследования (1 – I степень, 2 – II степень, 3 – III степень); X₂ – уровень АЛТ (ммоль/л); X₃ – индекс НОМАIR; X₄ – уровень ТГ (ммоль/л); X₅ – инсулин натощак (пкмоль/л); X₆ – индекс массы тела (кг/м²); X₇ – концентрация бактериоидов в содержимом толстой кишки (lgКОЕ/г).

Как следует из уравнения II, степень морфологической активности в печени была пропорциональна жировой дистрофии гепатоцитов при гистологическом исследовании биоптатов, что отражало возможность самостоятельного прогрессирования жировых изменений в печени до воспалительных. Наличие воспалительной активности в печени закономерно сочеталось с увеличением активности аланинаминотрансферазы, а также с ростом НОМАIR, что указывает на важную роль нарушений углеводного обмена в генезе данного синдрома. Весьма примечательной явилась прямая связь морфологической активности в печени с уровнем триглицеридов, содержание которых, как известно, наряду с жировым гепатозом, нарастает на фоне формирования ИР и является ранним критерием МС. Зависимость признака от индекса массы тела пациента реализовалась посредством усугубления степени стеатоза в печени при избыточной массе тела. В то же время представляется важным наличие зависимости между изучаемым показателем и уровнем инсулина натощак, что подтверждало прямую ассоциативность нарушений углеводного обмена с активностью воспалительных изменений в печени. Морфологическая активность в печени имела обратную связь с концентрацией бактериоидов, как одного из факторов неспецифической иммунной защиты, препятствующей формированию второго этапа НЖБП.

Как следует из табл. 1, результаты микробиологического исследования кала показали, что добавление

исследуемых групп имел уровень IL-1 β ($r=0,51$, $p<0,05$) (рис. 1А). Он характеризовался достоверным снижением ($p<0,03$) в I группе с $26,5\pm 3,5$ пг/мл до $14,2\pm 2,8$ пг/мл на фоне лечения, в то время как во II группе отмечалась лишь тенденция к его снижению с $25,4\pm 3,4$ пг/мл до $19,7\pm 4,3$ пг/мл (рис. 1). Уровень ФНО- α изменялся в соответствии с динамикой состояния кишечного микробиоценоза (рис. 1Б). Так в I группе он уменьшался с $85,1\pm 3,5$ пг/мл до $32,5\pm 5,5$ пг/мл, в то время как во II — с $81,4\pm 2,5$ пг/мл до $51,2\pm 4,8$ пг/мл.

Анализ динамики иммунологических показателей в процессе лечения у пациентов обеих групп (табл. 2) свидетельствует о повышении естественного защитного барьера слизистой оболочки кишечника, что проявляется в повышении уровня иммуноглобулинов класса А на фоне тенденции к уменьшению содержания иммуноглобулинов классов М и G, а также концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Изменение последнего показателя в группе больных, получавших в дополнение к стандартной пребиотическую терапию, было статистически достоверным ($p=0,035$).

Проведение ПТТГ позволило выявить снижение уровня глюкозы крови в обеих группах натощак, а также на первый час проведения теста, которое, однако, носило более значимый характер в I группе. При этом динамика изменения основных гормонов, регулирующих углеводный обмен и отражающих фи-

Таблица 1
Динамика микробиологического исследования содержимого толстой кишки у пациентов с НЖБП в зависимости от терапии ($M\pm m$)

Группы микроорганизмов	Концентрация микроорганизмов КОЕ/г			
	Основная группа (I) (с эубиотиком)		Группа контроля (II) (без эубиотика)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Бифидобактерии	$5,2\pm 0,2\text{H}107$	$6,4\pm 0,4\text{H}108^*$	$5,1\pm 0,3\text{H}107$	$5,4\pm 0,2\text{H}107$
Лактобактерии	$3,1\pm 0,5\text{H}107$	$7,8\pm 0,2\text{H}109^*$	$6,2\pm 0,3\text{H}107$	$3,4\pm 0,5\text{H}108$
Бактероиды	$6,2\pm 0,4\text{H}106$	$2,5\pm 0,4\text{H}107$	$2,1\pm 0,4\text{H}107$	$3,4\pm 0,4\text{H}107$
Пептострептококки	$1,9\pm 0,6\text{H}104$	$6,0\pm 0,6\text{H}104$	$4,2\pm 0,6\text{H}102$	$4,9\pm 0,6\text{H}102$
<i>E. coli</i>	$4,4\pm 0,7\text{H}106$	$7,8\pm 0,3\text{H}106$	$6,3\pm 0,7\text{H}106$	$6,8\pm 0,7\text{H}106$
<i>E. coli</i> (lac-)	$4,3\pm 0,1\text{H}106$	$3,3\pm 0,01\text{H}104$	$4,8\pm 0,01\text{H}106$	$5,0\pm 0,01\text{H}106$
<i>E. coli</i> (гемолизирующие)	$4,1\pm 0,8\text{H}103$	—	$4,7\pm 0,7\text{H}103$	$3,3\pm 0,6\text{H}103$
Всего стафилококков	$6,1\pm 0,6\text{H}105$	$1,3\pm 0,7\text{H}104$	$5,0\pm 0,6\text{H}105$	$6,0\pm 0,6\text{H}105$
Клостридии	$4,9\pm 0,9\text{H}104$	$1,2\pm 0,3\text{H}102$	$2,2\pm 0,6\text{H}104$	$1,3\pm 0,4\text{H}104$
Энтерококки	$7,1\pm 0,3\text{H}107$	$3,6\pm 0,4\text{H}107$	$6,7\pm 0,3\text{H}107$	$7,0\pm 0,3\text{H}107$
Дрожжеподобные грибы	$6,3\pm 0,3\text{H}104$	$5,7\pm 0,2\text{H}103$	$5,3\pm 0,5\text{H}104$	$5,6\pm 0,5\text{H}104$

* — различия достоверны по сравнению с II группой ($p<0,05$).

пребиотической терапии в состав лечебного комплекса у пациентов с НЖБП способствует росту облигатной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерии), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с больными II группы.

Необходимо отметить, что значимую высокую связь с наличием дисбиотических изменений в обеих

зиологическую цену ответа организма больного НЖБП на нагрузку углеводами, указывала на раннее развитие инсулинорезистентности. Общей закономерностью для обеих групп явилась динамика изменения глюкогона, которая характеризовалась его незначительным ростом через 1 час проведения теста при снижении уровня глюкозы. В то же время уровень инсулина, как натощак, так и через 1 час проведения теста в основной группе снижался, а в группе

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

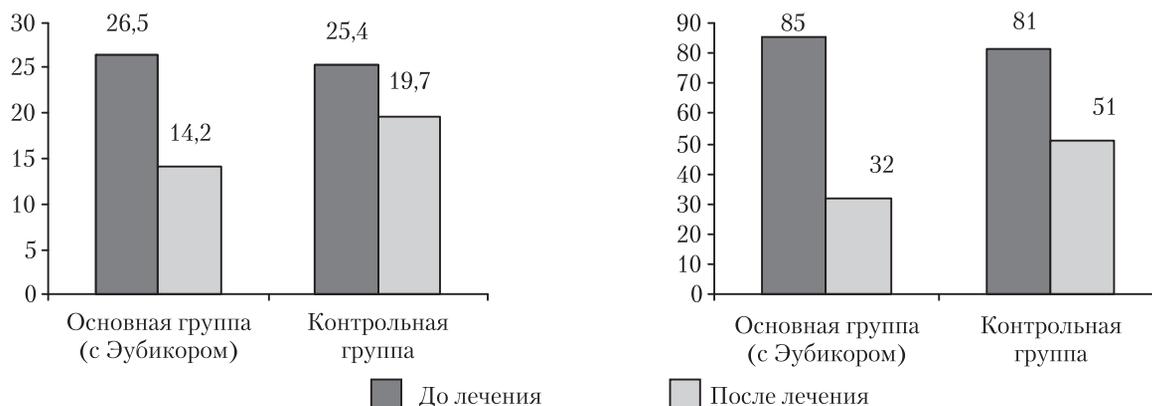


Рис. 1. Динамика содержания IL-1β (А) и ФНО-α (Б) в сыворотке крови у больных НЖБП в зависимости от вида проводимой терапии

Таблица 2

Динамика некоторых показателей иммунологического статуса больных НЖБП (M±m)

Показатель	Основная группа (I) (с эубикором)		Группа контроля (II) (без эубикора)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ig M, г/л	1,54±0,15	1,43±0,28	1,46±0,25	1,34±0,23
Ig G, г/л	23,73±6,38	19,65±4,91	25,11±6,33	19,90±4,33
Ig A, г/л	2,52±1,54	3,41±1,39	2,61±1,36	3,22±1,61
ЦИК, ед.	72,4±12,13	44,8±7,31*	71,6±12,18	59,8±8,22

* – различия достоверные по сравнению с II группой (p<0,05).

контроля имелась тенденция к его незначительному росту на 1 час ПТТГ.

Таким образом, сочетанная динамика изменений уровня глюкозы, инсулина и глюкагона в ПТТГ отражала не только способность организма компенсировать углеводную нагрузку, но и демонстрировала чувствительность периферических тканей к действию

а во II группе имелась тенденция к его росту, что свидетельствовало о восстановлении функции β-клеток на фоне лечения (вариант экстенсивной адаптации). Между тем соотношение ΔИнсулина/ΔГлюкозы, отражающее физиологическую активность взаимодействия инсулина с рецепторным аппаратом, позволило оценить состояние тканевой ИР (табл. 3).

Таблица 3

Динамика уровня глюкозы и инсулина у больных НЖБП в зависимости от вида проводимой терапии (M±m)

Показатели	Основная группа (I) (с эубикором)		Группа контроля (II) (без эубикора)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глюкоза, натощак	4,9±1,1	4,4±0,8	4,8±1,0	4,4±0,6
Глюкоза, 1 час ПТТГ	12,9±1,6	11,2±1,2	12,6±1,1	11,9±1,3
Глюкоза, 2 час ПТТГ	5,9±1,1	5,4±0,9	5,8±1,2	5,4±0,8
Инсулин, натощак	27,1±2,4	24,6±2,2	26,7±2,5	24,3±2,4
Инсулин, 1 час ПТТГ	55,5±3,2	42±2,2	53,1±3,4	59±3,6
Инсулин, 2 час ПТТГ	34,6±6,4	30,2±4,2	35,5±7,5	32,4±6,4
Δ глюкозы (в ПТТГ)	7,0	5,8*	6,8	6,5
Δ инсулина (в ПТТГ)	28,4	17,4*	26,4	34,7
Δ инсулина/ Δ Глюкозы	4,06	3	3,88	5,34*

* – различия с группой сравнения, статистически достоверны (p<0,05).

инсулина. Изменения уровня глюкозы в период проведения теста (Δ глюкозы) определяли ее динамику в обеих группах после лечения, которая оказалась менее значимая во II группе. Изменения уровня инсулина носили прямо противоположный характер: в I группе уровень инсулина на фоне лечения снижался,

Как следует из табл. 3, это соотношение в I группе имело тенденцию к снижению с 4,06 до 3 (так называемый вариант интенсивной адаптации), в то время как в контрольной группе данный показатель возрастал с 3,88 до 5,34. То есть, в I группе мы наблюдали не только восстановление функции β-клеток, но и улуч-

шение эффективности действия инсулина на периферические ткани.

Следует отметить, что динамика изменения коэффициентов HOMAIR и QUICKI, характеризующих выраженность инсулинорезистентности, соответствовала изменениям соотношения «Динсулина/Дглюкозы». Так, в I группе HOMAIR снижался с $4,6 \pm 0,4$ до $3,8 \pm 0,2$, в то время как в контрольной группе данный коэффициент достоверно не изменялся — $4,3 \pm 0,4$ и $4,2 \pm 0,2$, соответственно.

Следующим, наиболее значительным, этапом исследования явилась оценка гистологических характеристик печени на фоне лечения (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, на фоне терапии в обеих группах происходило снижение степени стеатоза. Однако у пациентов I группы отмечалось достоверное снижение частоты его 3 степени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени. Экспер. и клин. гастроэнтерол. 2003; № 1. – С. 123–126.
2. Гриневич В. Б., С. М. Захаренко, Г.А. Осипов // Симпозиум. Принципы коррекции дисбиозов кишечника. / Лечащий врач. 2008. № 6. – С. 13–20.
3. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И. Неалкогольный стеатогепатит как патофизиологическая адаптивная реакция на атерогенные изменения липидного спектра сыворотки крови // «Медицинский альманах». – № 4, 2009. – С. 54–59.
4. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Ефимов О.И., Щербина Н.Н. Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности // Российский

Таблица 4

Морфологические характеристики у больных НЖБП на фоне терапии (по Е. Brunt, 2000), n (%)

Показатели	Основная группа (I) (с эубиозом)		Группа контроля (II) (без эубиоза)	
	до лечения (n=50)	после лечения (n=26)	до лечения (n=46)	после лечения (n=24)
1 степень стеатоза	10 (20)	12 (46,1)	6 (13,04)	4 (16,6)
2 степень стеатоза	25 (50)	14 (53,8)	22 (47,8)	13 (54,2)
3 степень стеатоза	19 (38)	2 (7,6)*	14 (30,4)	6 (25)
минимальная активность	24 (48)	16 (61,5)*	21 (45,6)	12 (50)
умеренная активность	16 (32)	8 (30,8)	13 (28,3)	9 (37,5)
выраженная активность	9 (18)	—	5 (10,8)	1 (4,2)

* — различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

($p < 0,04$). Более значимые изменения наблюдались при анализе морфологической активности. Так, в I группе происходило снижение морфологической активности, которое характеризовалось исчезновением выраженного воспаления и достоверным увеличением пациентов с минимальной активностью заболевания ($p < 0,02$). Однонаправленные изменения наблюдались на фоне стандартной терапии в группе сравнения, однако они не носили достоверный характер.

Заключение. Восстановление микробно-тканевого комплекса кишечника путем введения пребиотического комплекса в состав комплексной терапии НЖБП способствует не только нормализации показателей углеводного обмена, но и улучшению морфологической картины заболевания в виде снижения степени стеатоза и гистологической активности в печени. В основе этих эффектов лежат уменьшение выраженности хронического системного воспаления за счет подавления патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника, снижение выраженности инсулинорезистентности, а также реализация системного гомеостазующего потенциала микробно-тканевого комплекса кишечника.

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – № 1, Том 19, Приложение № 33. 2009. – С. 90–91.

5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс. Журнал «Цитокины и воспаление», 2008, № 4, стр. 31–36.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Синдром инсулинорезистентности. Рус. мед. журн. 2009; 3 (3): С. 45–49.
7. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. ВНОК. Москва, 2009 г.
8. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром., М. «Медпресс-информ», 2007 г. С. 131–134.
9. Possemiers S. et al. (2009) Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 58: 1091–1103
10. Membrez M. et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. FASEB J. 2008; 22, 2416–2426.
11. Cani P.D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56, 1761–1772.

ЗНАЧЕНИЕ ХЕМОКИНОВОГО ЗВЕНА В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА*В.И.Мазуров, В.И.Шальнев*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

THE ROLE OF CHEMOKINE LINK IN ACUTE CORONARY SYNDROME SETTING*V.I.Mazurov, V.I.Shalnev*

Medical Academy of Postgraduate Studies, Saint-Petersburg

© В.И.Мазуров, В.И.Шальнев, 210 г.

В статье анализируются содержание и динамические изменения интерлейкина-8 в плазме периферической крови у больных острым коронарным синдромом в различные сроки заболевания. Выявлено значительное повышение содержания данного цитокина в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо и продолжительно выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня ИЛ-8 по отношению к острой фазе заболевания, достоверно более низкая средняя концентрация ИЛ-8 отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of interleukin-8 level in blood plasma in broad spectrum of patients with acute coronary syndrome. The study revealed the highest level of IL-8 in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction and complicated course of disease. After 6 months follow-up period the plasma levels of IL-8 declined in all groups of patients, more significantly in group of patients receiving statin therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

Исследования последних лет позволили сформировать новую концепцию патогенеза атеросклеротического поражения сосудов и его финальной стадии — атеротромбоза как иммуновоспалительного процесса [1–3]. Важным компонентом этого процесса является цитокиновая система. Активация цитокинового каскада играет важную роль в формировании атеромы, дестабилизации атеросклеротической бляшки, атеротромбозе, постишемической регенерации и ремоделировании миокарда [1–4].

Роль цитокиновой системы в патогенезе острого коронарного синдрома интенсивно изучается в последние годы, однако значение большинства компонентов этого звена воспаления изучено недостаточно.

Целью данного исследования было изучение динамики содержания интерлейкина-8 в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связи содержания ИЛ-8 с клиническим течением и клинической формой данного синдрома.

Материалы и методы. Обследовано 156 больных с острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [5]. У 68 больных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, у 88 больных ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия.

В исследование не включались больные старше 75 лет, имевшие длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перене-

вшие в течение одного месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (III–IV классы по классификации Killip, то есть признаки развивающегося отека легких или кардиогенного шока), перенесшие сердечно-легочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

Интерлейкин-8 определяли мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки и через 6 месяцев после развития ОКС на анализаторе «Bio-Plex» (США). Помимо ИЛ-8, определяли широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов (не анализируются в данном сообщении). Оценка клинического течения проводилась в течение 12 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развития сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением, у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением. В группу с осложненным течением включено 59 больных, с неосложненным — 97. Также анализировалось содержание и динамика ИЛ-6 у больных с различными формами ОКС (ОКС ПСТ, ОКС БПСТ)

и динамика ИЛ-6 у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг/сут или аторвастатин в дозе 80 мг/сут) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

болезнения выявлены различия в динамике и уровне ИЛ-8 (табл. 1).

Исходные средние значения ИЛ-8 были выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив соответственно $6,25 \pm 2,72$ и $4,66 \pm 3,52$ пкг/мл, раз-

Таблица 1

Динамика содержания ИЛ-8 у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования ИЛ-8	Неосложненное течение		Осложненное течение		P
	N	M \pm SD пкг/мл	N	M \pm SD пкг/мл	
При поступлении	97	4,66 \pm 3,52	59	6,25 \pm 2,72	<0,01
Через 14 суток	95	6,16 \pm 3,48	55	8,42 \pm 4,22	<0,001
Через 6 месяцев	94	2,71 \pm 1,33	51	3,85 \pm 1,42	<0,001

Статистическая обработка: Все количественные данные представлены как M \pm SD. Для оценки нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова — Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использован t-критерий Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows, 14 версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено значительное повышение содержания ИЛ-8 в крови, среднее значение в целом по всем больным ОКС составило $5,25 \pm 3,33$ пкг/мл, медиана составила 4,4 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 6,8 и 3,2 пкг/мл. Отмечена значительная вариабельность значений ИЛ-8 в крови больных с различными формами ОКС, индивидуальные значения варьировали от 0 до 29,3 пкг/мл. Через 14 суток отмечено достоверное увеличение среднего значения ИЛ-8 по отношению к исходным данным до $7,00 \pm 3,92$ пкг/мл ($P < 0,001$), медиана составила 6,8 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 8,6

личие достигало степени статистической достоверности, $p < 0,001$. Через две недели среднее значение ИЛ-8 увеличилось в группе больных с неосложненным течением до $5,88 \pm 4,70$ пкг/мл, тогда как в группе больных с осложненным течением содержание ИЛ-8 повысилось более значительно, составив $8,42 \pm 4,22$ пкг/мл. Различие между группами высоко достоверно, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-8 в обеих подгруппах, но уровень ИЛ-8 и на этом этапе был достоверно выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив соответственно $2,71 \pm 1,33$ и $3,85 \pm 1,42$ пкг/мл, $p < 0,001$.

При анализе содержания и динамики ИЛ-8 у больных с различными формами острого коронарного синдрома также выявлены существенные различия в уровне ИЛ-8 у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ, и у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включавших больных с ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией. Исходные значения были значительно выше у больных с ОКС II ST, составив в среднем соответственно $6,39 \pm 4,22$ и $4,37 \pm 2,07$ пкг/мл, $P < 0,001$ (табл. 2). Через 14 суток отмечено умеренное повышение средних значений содержания ИЛ-8 в плазме крови, как у больных

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-8 при различных формах ОКС

Периоды исследования ИЛ-8	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		P
	N	M \pm SD пкг/мл	N	M \pm SD пкг/мл	
При поступлении	88	4,37 \pm 2,07	68	6,39 \pm 4,22	<0,001
Через 14 суток	87	5,64 \pm 2,86	65	8,87 \pm 4,39	<0,001
Через 6 месяцев	84	2,98 \pm 1,46	61	3,35 \pm 1,45	>0,05

и 4,4 пкг/мл, с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных и последующим значительным снижением через 6 месяцев до $3,13 \pm 1,47$ пкг/мл, также статистически достоверное ($P < 0,001$), по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки. На этом этапе исследования медиана для значений ИЛ-8 составила 3,2 пкг/мл, верхний и нижний квартили соответственно 4,1 и 2,1 пкг/мл.

При сравнении подгрупп, включивших больных с осложненным и неосложненным типом течения за-

с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ. По отношению к исходным данным уровень ИЛ-8 несколько более значительно увеличился у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевших исходно ОКС ПСТ. Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах соответственно $5,64 \pm 2,86$ и $8,87 \pm 4,39$ пкг/мл, различие между группами больных с различными формами ОКС на 14-е сутки было также достоверным, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-8 в указанных подгруппах

больных до $2,98 \pm 1,46$ и $3,35 \pm 1,45$ пкг/мл соответственно, значения были выше у больных с ОКС П ST, но различие между подгруппами на этом этапе не имело статистической достоверности.

Исходный уровень ИЛ-8 не различался достоверно в группах больных, получавших с первых суток госпитализации терапию статинами и не получавших данную терапию (табл. 3).

Обсуждение. Нами отмечено значительное увеличение содержания ИЛ-8 в первые сутки у большинства больных, включенных в исследование. В течение первых двух недель заболевания отмечена разнонаправленная динамика ИЛ-8 у отдельных больных с увеличением средних значений ИЛ-8 во всех обследованных группах к 14-м суткам заболевания. Увеличение содержания ИЛ-8 не было связано с клиническим течением заболевания и отмечалось у больных как с осложненным, так и с неосложненным течением ОКС, хотя более высокие средние значения отмечены при осложненном течении. Увеличение ИЛ-8 в течение первых 14 суток ОКС отмечалось как у больных крупноочаговым инфарктом миокарда, так и у больных ОИМ без подъема сегмента ST и части больных с нестабильной стенокардией, хотя у последних было выражено в меньшей степени.

Таблица 3

Динамика содержания ИЛ-8 в группах больных, получавших и не получавших терапию статинами

Периоды исследования ИЛ-8	Терапия статинами		Стандартная терапия		P
	N	M±SD пкг/мл	N	M±SD пкг/мл	
При поступлении	78	5,17±3,97	78	5,33±2,56	>0,05
Через 14 суток	77	6,72±4,53	76	7,28±3,22	>0,05
Через 6 месяцев	73	2,6±1,11	72	3,63±1,59	<0,001

Через 14 суток отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-8 в обеих группах, несколько более значительно выраженное в подгруппе больных, не получавших статины в стационаре, составив соответственно $6,72 \pm 4,53$ пкг/мл и $7,28 \pm 3,22$ пкг/мл, но различие между группами к 14 суткам не было статистически достоверно, $P > 0,05$. Через 6 месяцев отмечено существенное снижение содержания ИЛ-8 в обеих группах, составив в среднем, соответственно, $2,60 \pm 1,11$ пкг/мл и $3,63 \pm 1,59$ пкг/мл, различие между группами больных получавших и не получавших терапию статинами на этом этапе исследования было достоверно, $P < 0,001$.

При сопоставлении динамики содержания ИЛ-8 на фоне различных режимов терапии статинами — симвастатином в дозе 40 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут — статистически достоверного различия между группами не выявлено (табл. 4). Исходные значе-

ним течением заболевания и отмечалось у больных как с осложненным, так и с неосложненным течением ОКС, хотя более высокие средние значения отмечены при осложненном течении. Увеличение ИЛ-8 в течение первых 14 суток ОКС отмечалось как у больных крупноочаговым инфарктом миокарда, так и у больных ОИМ без подъема сегмента ST и части больных с нестабильной стенокардией, хотя у последних было выражено в меньшей степени.

Полученные данные можно объяснить биологическими свойствами интерлейкина-8, известными из экспериментальных исследований. ИЛ-8 является провоспалительным и проатерогенным цитокином, продуцируемым рядом клеток, вовлеченных в атерогенез — клетками гладких мышц, эндотелия, моноцитами крови. ИЛ-8 является хемокином — хемоаттрактантом, стимулирующим миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство — один из ключевых моментов в раннем

Таблица 4

Динамика содержания ИЛ-8 в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин

Периоды исследования ИЛ-8	Симвастатин		Аторвастатин		P
	N	M±SD пкг/мл	N	M±SD пкг/мл	
При поступлении	53	4,97±4,16	26	5,58±3,58	>0,05
Через 14 суток	52	6,94±4,8	25	6,25±3,95	>0,05
Через 6 месяцев	50	2,61±1,15	23	2,59±1,05	>0,05

ния в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин не отличались достоверно, $P > 0,05$. Через 2 недели отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-8 в обеих подгруппах, несколько менее выраженное в подгруппе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг в сутки. Средние значения на этом этапе исследования составили соответственно $6,94 \pm 4,80$ пкг/мл в подгруппе симвастатина и $6,25 \pm 3,95$ пкг/мл в подгруппе аторвастатина, но различия между группами не достигали степени статистической достоверности. Через 6 месяцев произошло существенное снижение средних значений ИЛ-8 в обеих подгруппах, но различия между ними на этом этапе также не были статистически достоверны.

атерогенезе. Выделение ИЛ-8 и протеина-хемоаттрактанта моноцитов-1 (MCP-1) клетками эндотелия в ответ на ряд повреждающих стимулов является одним из ведущих факторов, определяющих миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство с последующей трансформацией моноцитов в макрофаги и «пенистые клетки» — основной этап в формировании первой стадии атеромы [1, 2, 6, 7]. Макрофаги в субэндотелиальном слое под действием окисленных форм ЛПНП также образуют ИЛ-8, усиливая этот процесс. ИЛ-8 активно экспрессируется макрофагами в атеросклеротической бляшке, приводя к ее дестабилизации [2, 6, 8].

На различных экспериментальных моделях показано, что развитие атеросклеротического поражения

может быть замедлено блокированием генной экспрессии ИЛ-8 и MCP-1 [8, 9].

Как установлено в ряде исследований, повышение содержания ИЛ-8 в первые часы и сутки ОКС при острой ишемии миокарда объясняется активным выделением ИЛ-8 клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и моноцитами/макрофагами [10–12]. Стимуляция экспрессии ИЛ-8 у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда может иметь иное происхождение, что объясняет увеличение среднего уровня ИЛ-8 к 14 суткам заболевания в этой подгруппе больных. Это может быть обусловлено активной ролью ИЛ-8 как одного из основных хемотаксических регуляторов иммунного воспаления в некротической зоне при остром инфаркте миокарда. Одним из ведущих компонентов этого воспаления является приток нейтрофилов и моноцитов в зону поражения. Инфильтрация миокарда нейтрофилами регулируется через сложную цепь взаимодействий, включающую селектины и интегрины. Нейтрофилы в зоне инфаркта миокарда оказывают мощное цитотоксическое действие, выделяя протеолитические ферменты, очищая зону некроза и соединяясь посредством межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) с миоцитами. Основными стимуляторами данного процесса являются фактор C5a комплемента, ИЛ-8 и MCP-1 [13, 14].

Привлеченные в зону некроза моноциты трансформируются в макрофаги и тучные клетки, которые также продуцируют целый ряд цитокинов и ростовых факторов, необходимых для пролиферации фибробластов и ревакуляризации — основных компонентов ремоделирования, формирования рубца и регенерации миокарда после некроза [14, 15].

В последнее время установлена важная роль ИЛ-8 в процессе неоангиогенеза при инфаркте миокарда. Ангиогенез является решающим фактором в заживлении пораженного миокарда и зависит от сложного взаимодействия между внеклеточным матриксом, эндотелиальными клетками и ангиостимулирующими и ангиостатическими факторами. При инфаркте миокарда отмечается выделение мощных факторов ангиогенеза, в том числе ИЛ-8, с самых ранних стадий этого процесса. Показано, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и ИЛ-8 очень быстро индуцируются в ишемизированном миокарде [9, 13, 15].

Таким образом, исходное повышение уровня ИЛ-8 в нашем исследовании объясняется активным выделением ИЛ-8 и ряда других провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF- α) клетками эндотелия, гладкой мускулатуры сосудов и моноцитами/макрофагами при острой ишемии. Активация ИЛ-8 у значительной части больных в последующие две недели от развития острого инфаркта миокарда преимущественно обусловлена его хемотаксической ролью как одного из ведущих факторов регуляции иммунновоспалительного ответа при ишемии и некрозе миокарда, стимулятора процессов регенерации и неоангиогенеза в пораженном миокарде. Увеличение содержания ИЛ-8 к 14 суткам ОКС у части больных с нестабильной стенокарди-

ей может объясняться продукцией ИЛ-8 активированными макрофагами в зоне нестабильной атеромы, повторными эпизодами ишемического и гемодинамического стресса. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение содержания ИЛ-8 в плазме крови во всех изученных группах. Это объясняется естественным ходом заболевания, завершением процесса формирования рубца в миокарде и снижением активности воспалительного процесса в зоне поражения. Отмечено более низкое среднее значение ИЛ-8 в группе больных, получавших статины, по сравнению с группой не получавших статины в стационаре, без существенного различия между подгруппами аторвастатина и симвастатина. Это объясняется иммуномодулирующим эффектом статинов, отмеченным в нескольких исследованиях. В частности, T.Waehe с соавторами выявили снижение экспрессии ИЛ-8 у больных ОКС через 6 месяцев терапии статинами, не отметив достоверного различия между группами больных, получавших 80 мг аторвастатина и 20 мг симвастатина [16].

Выводы:

1) В первые 14 суток острого коронарного синдрома отмечено значительное повышение содержания ИЛ-8 в плазме крови с разнонаправленной динамикой у отдельных больных и увеличением средних значений ИЛ-8 к 14 суткам заболевания с последующим значительным снижением уровня ИЛ-8 к 6-му месяцу от развития ОКС.

2) Более высокие значения содержания ИЛ-8 в остром периоде заболевания отмечены у больных с обширным некротическим поражением миокарда и в группе больных с осложненным течением ОКС.

3) Раннее назначение статинов приводит к снижению уровня ИЛ-8 в плазме крови, статистически достоверное различие между группами отмечено на 6-м месяце терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N Engl J Med.*— 1999.— Vol. 340.— P. 115–126.
2. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis // *J Am Coll Cardiology.*— 2009.— Vol. 54.— P. 2129–2138.
3. Armstrong E.J., Morrow D.A., and Sabatine M.S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines // *Circulation.*— 2006.— Vol. 113.— P. 72–75.
4. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // *Circulation.*— 2001.— Vol. 103.— P. 1718–1720.
5. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК.— 2006.— С. 6–32.
6. Gerszten R.E., Garcia-Zepeda E.A, Lim Y.C., [et al.] MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions // *Nature.* — 1999. — Vol. 398.— P. 718–723.

7. *Shin W.S., Szuba A., Rockson S.G.* The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights // *Atherosclerosis*.– 2002.– Vol. 160.– P. 91–102.
8. *Kleemann R., Zadelaar S., and Teake Kooistra.* Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. // *Cardiovasc Res*.– 2008.– Vol. 79.– P. 360–376.
9. *Tedgui A., Mallat Z.* Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. // *Physiology Review*.– 2006.– Vol. 86.– P. 515–586.
10. *Romuk E., Skrzep-Poloczek B., Wojciechowska C.* [et al] Selectin-P and IL-8 plasma levels in coronary heart disease patients. // *Eur J Clin Invest*.– 2002.– Vol. 32.– P. 657–661.
11. *Aukrust P., Berge R.K., Ueland T.* [et al.] Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes. // *J Am Coll Cardiol*.– 2001.– Vol. 37.– P. 485–491.
12. *Boekholdt M., Peters R.J., Hack E.C.* [et al.] IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women – The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.– 2004.– Vol. 24.– P. 1503–1508.
13. *Frangogiannis N.G., Smith C.W., Entman M.L.* The inflammatory response in myocardial infarction // *Cardiovasc Res*.– 2002.– Vol. 53.– P. 31–47.
14. *Nian M., Lee P., Khaper L.* Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling // *Circulation Res*.– 2004.– Vol. 94.– P. 1543–1553.
15. *Bonvini R., Hendiri T., and Camenzind E.* Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? // *European Heart J*.– 2005.– Vol. 7.– P. 127–136.
16. *Waehre T., Damas J.K., Gullestad L.*, [et al.] Hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease. // *J Am Coll Cardiol*.– 2003.– Vol. 41.– P. 1460–1467.

К ВОПРОСУ ОБ ОБОСНОВАНИИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТИЧНОГО ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА

А.В.Печерский

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

ON THE QUESTION OF JUSTIFYING METHODS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PARTIAL AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY

A.V. Pechersky

Surgery Department of V.A.Oppel, Medical Academy of Post-Graduate Studies, St. Petersburg, Russia

© А.В.Печерский, 2010 г.

Диагностика частичного возрастного андрогенного дефицита рассмотрена во взаимосвязи с возникающими при данном состоянии изменениями гипоталамо-гипофизарной регуляции, активности ароматазы и 5α -редуктазы. Уделяется внимание сложностям диагностики частичного возрастного андрогенного дефицита, обусловленным внегонадной продукцией тестостерона, а также необходимости индивидуального подбора дозы препарата тестостерона для сохранения импульсного ритма инкреции тестостерона собственными клетками Лейдига пациента.

Ключевые слова: глобулин, связывающий половые гормоны, 5α -дигидротестостерон, лютеинизирующий гормон, общий тестостерон, свободный тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, 17β -эстрадиол.

Diagnostics of partial androgen deficiency in aging men are done in connection to the changes that arise in pituitary-hypothalamic regulation and the activity of aromatase and 5α -reductase among patients with PADAM. Great attention is paid to the difficulties of diagnosing partial age-related androgen deficiency, which is caused by extra-gonadal testosterone production. It is necessary to select a personal dose of testosterone medication in order to preserve the impulse rhythm of testosterone incretion using the patient's own Leydig cells.

Key words: 5α -dihydrotestosterone, 17β -estradiol, follicle-stimulating hormone, free testosterone, globulin for connecting sex hormones, luteinizing hormone, total testosterone.

Введение. После 40 лет у людей наблюдается снижение пула плюрипотентных стволовых клеток [1], являющихся универсальным механизмом регенерации. Возрастное снижение количества плюрипотентных стволовых клеток нарушает процессы обновления тканей [2]. Системность происходящих у лиц старших возрастных групп изменений подтверждается развитием атрофии и фиброзных изменений во всех тканях и органах, включая ткани эндокринных органов. В частности, у мужчин отмечается атрофия яичек, проявляющаяся в развитии фиброза базальной мембраны канальцев, уменьшении количества клеток Лейдига и в других изменениях. Атрофия развивается и в других эндокринных органах, например, уменьшаются размеры гипофиза [3]. Примерно одинаковая скорость снижения численности пула плюрипотентных стволовых клеток с возрастом определяет одинаковую интенсивность накопления соединительнотканых компонентов в большинстве тканей у людей старших возрастных групп: после 40 лет она составляет в среднем 1% в год (на примере склерозирования нефронов стареющей почки) [4]. Представленным значениям соответствует скорость снижения уровня общего тестостерона у мужчин старших возрастных групп, составляющая по данным И.И. Дедова и С.Ю. Калинин [3] 0,4–2,8% в год.

Снижение продукции тестостерона приводит к появлению так называемого частичного возрастного ан-

дрогенного дефицита, в англоязычной литературе — partial androgen deficiency of aging men (PADAM) [5]. В то же время высокие компенсаторные возможности центральной нервной системы обеспечивают сохранение стереотипных реакций его структур. Так, несмотря на уменьшение размеров и функциональных возможностей гипофиза [3], у мужчин старших возрастных групп с PADAM после орхиэктомии по поводу рака предстательной железы повышение эстрогена приводит к относительному увеличению образования соматотропного гормона [6]. Аналогичное повышение образования соматотропного гормона наблюдается в известной пробе с эстрогенами [7].

PADAM способствует развитию инсулинорезистентности [6, 8]. Ответно развивающаяся гипергликемия вызывает рост уровня инсулина. Инсулин и снижение чувствительности гипоталамических центров к торможению глюкозой стимулируют выделение соматолиберина и кортиколиберина, нейронами гипоталамуса в воротную систему гипофиза подавляют инкрецию соматостатина. Соматолиберин стимулирует инкрецию контринсулярного гормона — СТГ [7].

Увеличение стимуляции образования соматотропного гормона, а также снижение амплитуды его импульсной инкреции при PADAM сопровождается повышением митотической активности (несмотря на снижение абсолютных значений соматотропного гормона

у мужчин старших возрастных групп по сравнению с молодым возрастом). Соответственно, назначение им с заместительной целью препаратов соматотропного гормона, обладающих выраженным митогенным эффектом, будет дополнительно стимулировать митотическую активность, повышая риск канцерогенеза.

Для восполнения недостаточности продукции тестостерона формируется целый комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающих как эндокринный, так и паракринный, аутокринный уровни [6].

Особенности аденогипофизарной регуляции при частичном возрастном андрогенном дефиците. Ввиду взаимозависимости нейрогуморальных регуляторных процессов возрастное снижение продукции тестостерона отражается на всей гипоталамо-гипофизарной регуляции. Нарушение регуляторных механизмов при PADAM — частный случай компенсаторного ответа структур ЦНС и эндокринных желез, характерный для гипопродукции одного или нескольких гормонов.

Пониженный уровень тестостерона стимулирует не только инкрецию ЛГ, но и инкрецию гонадолиберина [7] и (вторично) инкрецию ФСГ. У некоторых больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом уровни ЛГ и ФСГ, несмотря на низкий уровень тестостерона, не превышают нормальных значений. При PADAM наблюдается повышение активности 5 α -редуктазы и ароматазы и, соответственно, повышение уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола [6, 9]. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон связываются с одним и тем же рецептором. Аффинность связывания андрогенного рецептора выше для 5 α -дигидротестостерона, чем для тестостерона [7]. Повышенные уровни 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола подавляют по принципу отрицательной обратной связи инкрецию ЛГ, ФСГ и гонадолиберина. Выраженное увеличение уровней ЛГ и ФСГ наблюдается при значительном снижении уровня тестостерона и, соответственно, существенном снижении уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола (например, после орхиэктомии) [6].

Увеличение активности 5 α -редуктазы и ароматазы при PADAM направлено на компенсацию недостаточности митогенного действия тестостерона [6, 9, 10]. Соответственно, увеличение доли 5 α -дигидротестостерона уменьшает выраженность других компенсаторных реакций, развивающихся при возрастном снижении продукции тестостерона, в частности, увеличение продукции клеточных ростовых факторов (промоторных факторов канцерогенеза). Данное заключение подтверждается результатами активного наблюдения больных раком предстательной железы, продолжительность жизни которых была прямо пропорциональна содержанию 5 α -дигидротестостерона в плазме крови [11]. Однако в полной мере заменить тестостерон 5 α -дигидротестостерон не может. 5 α -дигидротестостерон, в отличие от тестостерона, образуется в тоническом режиме, его продукция не соответствует импульсному образованию ЛГ [6]. Восстановление уровня тестостерона до физиологических зна-

чений приводит к снижению активности 5 α -редуктазы и ароматазы [9, 10].

При повышенном уровне тестостерона увеличение активности 5 α -редуктазы и ароматазы, по-видимому, также носит компенсаторный характер, так как основным путем уменьшения содержания тестостерона является повышение интенсивности его метаболизма [12]. В данном случае одними из промежуточных продуктов оказываются 5 α -дигидротестостерон и 17 β -эстрадиол, повышение уровней которых будет указывать на избыточность назначенной дозы препарата тестостерона.

Дополнительно подавляющим действием на образование ЛГ и ФСГ может обладать ряд пептидов (IGF-1, эпидермальный фактор роста) и гормонов (кортикостероиды), выполняющих роль эстромединов — посредников эффекта эстрадиола [13, 14]. Рецепторы кортикостероидов гомологичны отдельным участкам рецепторов эстрогенов. Они могут превращаться в формы, активирующие как кортикостероидчувствительные, так и эстрогенчувствительные элементы генома [15]. Кортиколиберин, образование которого увеличивается при PADAM, вызывает выброс АКТГ, который усиливает инкрецию другого контринсулярного гормона — кортизола — в коре надпочечников. Формируется порочный круг.

Уровни данных факторов повышаются при уменьшении продукции тестостерона [6]. Снижению ЛГ и ФСГ по механизму отрицательной обратной связи может способствовать внегонадная продукция тестостерона [16].

При снижении уровня тестостерона наблюдается повышение уровня пролактина [6]. Увеличение продукции 17 β -эстрадиола вызывает снижение содержания пролактинингибирующего фактора — дофамина — в гипоталамусе. Таким образом, эстрогены оказывают прямое активирующее влияние на инкрецию гипофизом пролактина [7, 17, 18]. Увеличение продукции глюкокортикоидов подавляет образование дофамина и уменьшает его тормозное действие на синтез пролактина [7].

Внегонадная продукция тестостерона у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом. У лиц старших возрастных групп для восполнения недостаточности митогенного действия тестостерона формируется целый комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, направленных как на увеличение инкреции различных митогенных факторов, так и на повышение продукции самого тестостерона [6, 16]. Увеличение продукции тестостерона достигается не только за счёт гипофизарной стимуляции клеток Лейдига, но и посредством синтеза тестостерона другими тканями, для которых в нормальных условиях такая функция не характерна. Внегонадный синтез стероидных гормонов обусловлен гормональными и аутокринно-паракринными факторами, обладающими митогенной активностью [19, 20].

Каждая из эукариотических клеток, за небольшим исключением, является носителем всей генетической информации индивида. В то время как геном всех кле-

ток в организме практически идентичен, их протеом и метаболом во многом определяются внешними и внутренними физиологическими факторами. Вовлечение клеток в компенсаторные реакции способно модулировать их метаболом, что подтверждается проявлением гормональной активности значительного числа неэндокринных клеток. Потенциально гормональной активностью может обладать любая клетка организма. Так, при PADAM наблюдается внегонадная продукция тестостерона [16], аналоги гипофизарных гормонов могут вырабатываться клетками раковой опухоли предстательной железы [21, 22], внегонадная продукция эстрогенов осуществляется жировой и некоторыми другими видами тканей у женщин [20] в период менопаузы, ренин синтезируется миоцитами стенки приносящей артериолы, трансформированными в эпителиоидные клетки, и мезангиоцитами стенки приносящей артериолы почки при выраженной и длительной ишемии её тканей [4] и другие примеры.

Гормональная активность тканей по своей природе не являющихся эндокринными или нейроэндокринными, обусловлена или недостаточностью соответствующего эндокринного фактора, например, внегонадная продукция андрогенов у мужчин при PADAM [16] и эстрогенов у женщин в период менопаузы, или участием образующегося гормона в цепи компенсаторно-приспособительных реакций. Примером последнего служит синтез пролактина тканью раковой опухоли предстательной железы [21], приводящий к повышению ароматазной активности [17] и к увеличению количества рецепторов к ЛГ [3].

По-видимому, ситуационное проявление компенсаторной гормональной активности большинством клеток и тканей (в том числе опухолевыми) формирует диффузную эндокринную систему (APUD-система) [16].

Наибольшая выраженность внегонадной продукции тестостерона у мужчин в период андропазузы наблюдается при значительном увеличении митотической активности клеток, достигая максимальных значений при их злокачественной трансформации [16]. Злокачественное перерождение клеток представляет собой наиболее выраженную форму проявления компенсаторных изменений при развитии PADAM. Данный эффект, по-видимому, определяет одно из патофизиологических значений развития раковой опухоли.

Внегонадная продукция тестостерона направлена на восполнение частичного возрастного андрогенного дефицита. У некоторых больных с PADAM, несмотря на то, что они относятся к старшим возрастным группам, внегонадная продукция тестостерона позволяет поддерживать уровень общего тестостерона в пределах нормального референтного интервала. В отдельных случаях уровень общего тестостерона у данных лиц может значительно превышать верхнюю границу нормы. Внегонадная продукция тестостерона затрудняет диагностику PADAM, поскольку применяемые в настоящее время тест-системы не способны отличить тестостерон, образованный яичками, от тестостерона, образованного другими тканями.

Компенсаторная инкреция гормонов неэндокринными клетками и тканями является нерегулируемой [4, 7, 18] и неадекватной. Признаки недостаточности тестостероновой регуляции, выявляемые у больных раком предстательной железы, в виде атрофии её андрогенозависимых тканей и экспрессии AR в них [16] подтверждают данное заключение. У таких больных, как правило, наблюдается повышение 5α -дигидротестостерона и 17β -эстрадиола, а также глобулина, связывающего половые гормоны, у них выявляется уменьшение содержания свободного тестостерона и амплитуды ритма инкреции общего тестостерона.

Эндокринные ткани обладают полным набором уникальных ферментов для синтеза соответствующих гормонов. Так, ряд пептидных гормонов гипофизарного происхождения имеют олигосахаридные цепи с высоким содержанием маннозы, заканчивающиеся как сиаловой кислотой, так и сульфатом. Аналогичные гормоны негипофизарного происхождения при образовании которых не участвуют трансферазы гипофиза имеют на конце олигосахаридных цепей только сиаловую кислоту. Биологическая активность в большей степени определяется скоростью выведения гормона из крови, чем его количественными показателями. Пептидные гормоны с олигосахаридными цепями, заканчивающимися сульфатом, обладают более коротким периодом полураспада, что позволяет им обеспечивать физиологический импульсный режим регуляции и поддерживать необходимую чувствительность их рецепторов. Формы гормонов, несущие главным образом сиаловую кислоту или свободную маннозу, имеют больший период полураспада. Данная особенность не даёт им возможности в полной мере обеспечить регуляторный процесс; биологическая активность данных изоформ гормонов значительно ниже [23]. Нарушение защиты концевых углеводных остатков целого ряда химических структур с появлением на их поверхности свободной маннозы [24] характерно для людей старших возрастных групп [8].

Назначение заместительной терапии препаратами тестостерона способствует обратному развитию вышеописанных компенсаторно-приспособительных реакций, включая повышенное образование клеточных ростовых факторов, являющихся промоторными факторами канцерогенеза, и уменьшению экстрагонадной продукции тестостерона. Данный вывод подтверждается результатами десятилетнего использования препарата тестостерона ундеканоата [25], показавшими отсутствие значимого увеличения суммарного уровня тестостерона после начала андрогенозаместительной терапии.

Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на импульсный режим инкреции некоторых гормонов. Нервная и эндокринная системы функционируют координированно, поддерживая постоянство внутренней среды организма. При очевидном различии механизмов передачи информации, общим для обеих систем является высвобождение химических веществ в качестве средств коммуникации между клетками. Эндокринная система является про-

должением центральной нервной системы. Нейроинкреторные клетки гипоталамуса сочетают в себе свойства обеих систем: они получают информацию от вышележащих отделов ЦНС через синаптическую передачу и в то же время синтезируют гормоны, которые транспортируются с током аксоплазмы вниз по аксону в гипофиз. Сенсорный стимул преобразуется в инкретию гормона; такое преобразование носит название нейроэндокринного ответа [26].

Передача информации в ЦНС осуществляется с помощью частотно-импульсного кодирования, при котором используется как частота передачи нервных импульсов, так и количество нервных импульсов в «сформированных пакетах» [27]. Одним из первых методов анализа, используемых в кибернетике, применил для оценки функции гипофиза J. Furth [28]. Регуляция ритма инкретиции гормонов гипоталамуса осуществляется супрахиазматическим ядром среднего мозга [18]. Супрахиазматическое ядро служит не только пейсмекером ритмов, но и является одним из важнейших центров интеграции мозга. В супрахиазматическом ядре присутствуют аксоны афферентных нейронов, расположенных более чем в 20 отделах мозга [29].

Система регуляции ритмов включает три компонента: нейроны-пейсмекеры, афферентное звено регуляции, адаптирующее работу пейсмекера, и эфферентное звено, передающее команду пейсмекера на функциональную мишень [30].

Информативность передаваемого биологического сигнала зависит не только от уровня гормона, но и от частоты его выбросов. Зависимость соотношения образования уровней ЛГ и ФСГ от частоты выбросов гонадотропин-рилизинг гормона подтверждает данное заключение [7]. Пульсовой ритм образования гормонов с позиций кибернетики относится к «дискретным сообщениям», которые способны передавать значительно больший объем информации в отличие от «непрерывных сообщений», имеющих характер непрерывно изменяющейся величины [27].

Информация ЦНС, передаваемая в виде нервных импульсов, следующих друг за другом с определенной частотой, объединенных в «пакеты», трансформируется в пульсовую ритм образования гормонов [31]. Способность нейронов супрахиазматического ядра (в отличие от нейронов других отделов мозга, обладающих эндогенным ритмом) преобразовывать серию ритмов в одиночные импульсы [32], позволяет реализовать эту возможность.

Инкретиция большинства гормонов аденогипофиза имеет импульсный характер, который соотнобразуется с коротким периодом их распада. В отличие от других гормонов передней доли гипофиза пролактин образуется в тоническом режиме [7]. Данный вид инкретиции представляет собой «непрерывное сообщение» и, соответственно, обладает меньшей информативностью. Режим инкретиции пролактина обусловлен регуляцией дофамином (ДА), также образующимся в тоническом режиме [18]. Пролактин является филогенетически более древним гормоном, режим его инкретиции менее

совершенен по сравнению с другими гормонами аденогипофиза, обладающими импульсным режимом инкретиции. Соответственно объем информации, передаваемый посредством инкретиции пролактина, значительно уступает аналогичному показателю большинства других гормонов, появившихся на более поздних этапах эволюции [31, 33].

Выброс гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом, гормонов аденогипофиза (кроме пролактина) происходит в среднем каждые 90 минут с наибольшим пиком в утренние часы. Инкретиция тестостерона также носит импульсный характер: выброс гормона, соответственно, происходит в среднем каждые 90 минут. В норме амплитуда колебаний инкретиции ЛГ, ФСГ и общего тестостерона достигает двух и более раз (минимальное значение уровня гормона отличается от максимального на 100% и более) [7]. Наибольшая продукция тестостерона наблюдается в 6–8 часов с последующим понижением к вечеру (20–22 ч) [3].

Развитие PADAM сопровождается нарушением импульсного режима инкретиции гормонов аденогипофиза. У пожилых мужчин наблюдаются уменьшение амплитуды пиков и повышение частоты выброса ЛГ, а также аналогичные нарушения импульсной инкретиции тестостерона [3]. Данные изменения приводят к ограничению и извращению передаваемой информации, регулирующей целый ряд физиологических процессов, включая дифференцировку клеток [31, 33]. Так, стимулятором синтеза IGF-I в клетках Сертоли является ЛГ. IGF-I усиливает экспрессию рецепторов ЛГ на клетках Лейдига и тем самым активирует стероидогенез. Тормозное влияние на образование трансформирующих факторов роста в клетках Сертоли оказывает ФСГ. Трансформирующие факторы роста подавляют стероидогенез в клетках Лейдига [7]. В связи с этим частота ритма образования гонадотропин-рилизинг гормона, определяющая соотношение ЛГ и ФСГ [7], оказывает непосредственное влияние на уровни клеточных факторов роста и, соответственно, на пролиферацию клеток [31, 33].

При возрастном снижении продукции тестостерона нарушается согласование центрального и периферического звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. При возрастных изменениях яичек (уменьшение количества клеток Лейдига) у пациентов с PADAM импульсная инкретиция гонадотропин-рилизинг гормона и ЛГ не сопровождается адекватной импульсной инкретией тестостерона. ЦНС воспринимает данное состояние как усугубление андрогенного дефицита. По механизму отрицательной обратной связи компенсаторно увеличиваются уровни гонадотропин-рилизинг гормона, ЛГ и ФСГ [7]. Несмотря на ответное увеличение уровня тестостерона, режим его инкретиции становится нефизиологическим, постепенно принимая тонический вид.

Ответ клеток Лейдига в тоническом режиме на импульсное образование гонадотропин-рилизинг гормона и ЛГ у больных с PADAM сопровождается постепенным переходом в тонический режим инкретиции гормонов гипофиза и гипоталамуса.

По-видимому, снижение импульсной инкреции гипоталамо-гипофизарных гормонов дополнительно обусловлено подавлением активности нейронов-пейсмекеров супрахиазматического ядра вследствие перехода в тонический режим образования гормонов периферических эндокринных органов (тестостерона) и, соответственно, изменения характера афферентного сигнала, поступающего по механизму отрицательной обратной связи.

Длительное и непрерывное (в тоническом режиме) воздействие гонадотропин-рилизинг гормона приводит к десенситизации его рецепторов на гонадотропных клетках и к подавлению инкреции ЛГ, ФСГ, несмотря на дефицит тестостерона [7, 34]. Так, у некоторых больных с PADAM уровни ЛГ и ФСГ не превышают нормального референтного интервала. На данном эффекте основано применение аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, оказывающих угнетающее действие на гонадотропные клетки гипофиза и клетки Лейдига [7]. Подавление импульсной инкреции гонадотропин-рилизинг гормона, в свою очередь, отражается на соотношении ЛГ и ФСГ, образовании клеточных ростовых факторов. Формируется порочный круг.

Существенное влияние на регуляцию нейронов-пейсмекеров оказывает мелатонин в сочетании с изменением экспрессии его рецепторов в супрахиазматическом ядре [30].

Повышенный уровень пролактина, наблюдаемый при PADAM [6], ведет к подавлению импульсной инкреции гонадотропин-рилизинг гормона и, соответственно, пульсового ритма продукции ЛГ, ФСГ и тестостерона, а также к нарушению импульсной инкреции СТГ [7].

На регуляцию ритмов супрахиазматического ядра оказывает влияние кортизол, что подтверждается высокой концентрацией рецепторов кортикостероидов в супрахиазматическом ядре [35]. Любое отклонение продукции кортизола от нормы: значительное снижение его продукции (при адrenaлэктомии) [36] или повышение уровня кортизола в сочетании со снижением амплитуды его импульсной инкреции (при PADAM) оказывает подавляющее действие на нейроны-пейсмекеры супрахиазматического ядра.

Инсулинорезистентность, сопутствующая PADAM [6], приводит к истощению β -клеток и нарушению импульсной инкреции инсулина [7]. У больных с PADAM отмечается значительно более низкая амплитуда колебаний уровня инсулина [33].

Передача гормонального сигнала, регулирующего митотическую активность, осуществляется через G-белок. G-белок в активированной форме стимулирует через аденилатциклазу синтез циклического АМФ из АТФ и через гуанилатциклазу синтез циклического ГМФ из ГТФ, которые запускают каскадный механизм активирования внутриклеточных белков. Фундаментальным механизмом реализации биологического эффекта «вторичных» мессенджеров внутри клетки является процесс фосфорилирования-дефосфорилирования. Фосфорилирование представляет собой важнейшую посттрансляционную модификацию белковых мо-

лекул активирующую или ингибирующую их ферментативную активность. Дефосфорилирование приводит к инактивации фермента и возврату в исходное состояние с прерыванием передачи митотического сигнала. Гормональная регуляция митотической активности нормоцитов имеет дискретный, импульсный характер. Изменение импульсного образования гормонов на тонический режим инкреции нарушает наступление физиологически необходимой фазы дефосфорилирования. Сигнальная цепь, проводящая митогенный сигнал, переходит в постоянно активное состояние («эффект нажатого звонка»). Клетка находится в режиме постоянной митотической активности. На активность аденилатциклазы и гуанилатциклазы дополнительно оказывают активирующее влияние ионы Ca^{++} , свободные радикалы — продукты перекисного окисления липидов [37, 38]. Уровни последних повышаются при возрастном снижении продукции тестостерона [6, 8].

Таким образом, физиологический ритм инкреции гормонов способствует выполнению нейроэндокринной системой своей основной функции — интеграции в единый организм различных биологических процессов, протекающих на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях. Возрастное снижение продукции периферических гормонов (в частности PADAM) приводит к утрате (нарушению) импульсного ритма и установлению тонического режима инкреции целого ряда гормонов, повышению митотической активности.

Диагностика частичного возрастного андрогенного дефицита. Снижение продукции общего тестостерона у мужчин после 40 лет происходит в среднем на 0,4–2,8 % в год. Чаще наблюдается снижение уровня свободного тестостерона (на 1,2–2,5% в год), которое может начинаться с 30–35 лет. В возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона уменьшается на 40% от соответствующего показателя в 25 лет, а свободного — на 60%. Поэтому можно говорить о частичном, а не об абсолютном дефиците андрогенов. Более интенсивное снижение уровня свободного тестостерона определяет высокую диагностическую значимость данного показателя [3] (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006).

Внегонадная продукция тестостерона, направленная на компенсацию PADAM, усложняет его диагностику [16]. При увеличении или уменьшении уровня тестостерона в плазме крови по механизму отрицательной обратной связи соответственно изменяется уровень ЛГ. Аналогично уровень тиреотропного гормона используется в диагностике эутиреоидного состояния и оценке эффективности проведения заместительной терапии [39].

Тестостерон ингибирует продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) печенью. Падение уровня тестостерона приводит к увеличению уровня ГСПГ в плазме [3], аналогичный эффект наблюдается при повышении образования эстрогенов [7]. После 40 лет у каждого мужчины уровень ГСПГ увеличивается на 1,3% в год [40]. В результате количество тестостерона, доступного для клеток-мишеней (свободного и связанного с альбумином), ещё больше снижается.

При этом содержание общего тестостерона в сыворотке крови может оставаться близким к норме [7].

5 α -дигидротестостерон, 17 β -эстрадиол, общий тестостерон, свободный тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, ЛГ, ФСГ представляют собой единую взаимосвязанную систему. Возрастное снижение инкреции тестостерона затрагивает все звенья этой системы. Данные показатели и оценка ритма инкреции части из них объективно отражают PADAM. Они могут использоваться как в первичной диагностике частичного возрастного андрогенного дефицита, так и в оценке эффективности андрогенозаместительной терапии.

Для диагностики нарушения ритма инкреции уровни гормонов целесообразно определять в пяти пробах сыворотки крови, взятой с интервалом в 20 минут [31] — в промежуток времени, охватывающий весь средний период импульсной инкреции [7].

Снижение уровней общего и свободного тестостерона, повышение уровней 5 α -дигидротестостерона, 17 β -эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, ЛГ и ФСГ, снижение амплитуды ритма инкреции ЛГ, ФСГ и общего тестостерона свидетельствуют о недостаточности тестостерона. Напротив, нормализация данных показателей указывает на адекватность проводимой андрогенозаместительной терапии [31].

Способы коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита. Обратное развитие описанных изменений наблюдается при проведении у мужчин старших возрастных групп с PADAM андрогенозаместительной терапии. Восстановление физиологического режима инкреции тестостерона является одним из основных критериев адекватности проведения андрогенозаместительной терапии. Суточная доза тестостерона, попадающая в плазму крови при проведении андрогенозаместительной терапии у больных с PADAM, не должна превышать среднесуточную продукцию тестостерона у мужчин, которая по данным ряда авторов [7, 41] составляет 5–7 мг/сут. Назначение большей суточной дозы препарата приведёт к подавлению собственной продукции тестостерона с утратой ритма инкреции; восстановление регуляции, осуществляемой посредством тестостерона, не наступит. Терапия частичного возрастного андрогенного дефицита должна быть направлена на устранение дисбаланса гормональной системы, развившегося вследствие снижения образования тестостерона периферическим эндокринным органом - яичками.

Выявление, лечение и мониторинг частичного возрастного андрогенного дефицита, а также его дифференциальная диагностика с другими формами гипогонадизма отражены в рекомендациях ISA, ISSAM, EAU, EAA и ASA (2008). Для исключения рака предстательной железы всем больным показано предварительное пальцевое и ультразвуковое ректальное исследование предстательной железы, определение уровня PSA и, при необходимости, проведение биопсии предстательной железы.

Снижение продукции тестостерона у мужчин после 40 лет обусловлено не только морфологическими необ-

ратимыми изменениями яичек, но и функциональными нарушениями. Так для поддержания нормального уровня тестостерона организм вынужден использовать весь оставшийся потенциал клеток Лейдига за счёт увеличения продукции ЛГ гипофизом [42]. Длительное, в течение многих лет, функционирование оставшихся клеток Лейдига на пределе возможностей неизбежно ведет к снижению их функции [43]. Изменения клеток Лейдига под влиянием длительной гиперстимуляции ЛГ могут быть в значительной степени обратимыми. Примером может служить временный характер снижения функции яичек у мужчин с бесплодием после терапии гонадотропными препаратами [44].

Восстановлению обратимых изменений клеток Лейдига могут способствовать ряд лекарственных средств (никотинамид, цитохром С, витамин Е, милдронат и др.), часть из которых является коферментами реакций биологического окисления в клетках человека и животных [45]. Применение этих препаратов способствует увеличению доли собственного физиологического образования тестостерона гонадами в дополнение к экзогенному введению гормона.

Экзогенное введение тестостерона больным с PADAM вызывает снижение уровней гормональных и аутокринно-паракринных факторов, стимулирующих как гонадный, так и внегонадный синтез стероидных гормонов. Снижение уровня данных факторов приводит к обратному развитию компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на гиперстимуляцию продукции тестостерона. Поэтому назначение заместительных доз препаратов тестостерона, соответствующих возрастному снижению продукции гормона, может не сопровождаться значимым увеличением уровня общего тестостерона, что подтверждается данными десятилетнего использования тестостерона ундеcanoата [25].

Большое значение имеет индивидуальный подбор дозы препарата тестостерона, попадающего в плазму крови. Превышение, назначаемой дозы препарата, величины возрастного снижения продукции тестостерона, будет приводить к подавлению собственного образования гормона и к утрате его ритма импульсной инкреции. В таком виде андрогенозаместительная терапия перестанет выполнять свою главную задачу — восстановление регуляции, осуществляемой посредством тестостерона.

При расчете суточной дозы тестостерона, попадающей в плазму крови при проведении андрогенозаместительной терапии у больных с PADAM необходимо учитывать среднесуточную продукцию тестостерона у мужчин: 5–7 мг/сут (по-видимому, значение 7 мг/сут в большей степени соответствует среднестатистическому значению) [7, 41]. Также необходимо учитывать возрастную динамику его убывания после 35–40 лет в среднем на 1% в год для общего тестостерона [2].

Оптимальная андрогенозаместительная терапия должна максимально приближать создаваемый уровень экзогенного тестостерона к его физиологическим суточным колебаниям с максимальным уровнем в ранние утренние часы и последующим постепенным снижением в течение суток.

Для дермальных гелевых препаратов тестостерона, принимая во внимание потерю при всасывании (около 90%), оптимальная доза, по-видимому, может быть рассчитана, исходя из возраста пациента с поправкой на его антропометрические данные. Так для мужчины 50 лет (при 1% убывании инкреции гормона после 40 лет) вероятное снижение продукции тестостерона составит 10%, абсолютный показатель (при образовании 7 мг/сут тестостерона в сутки в норме) составит 0,7 мг/сут. Таким образом, среднестатистический мужчина в 50 лет нуждается в замещении 0,7 мг тестостерона в сутки. Учитывая 90% потерю препарата при всасывании, пациент нуждается в нанесении 0,7 мл 1% дермального геля тестостерона в сутки. Оптимальной областью нанесения геля является область живота ввиду его первичного депонирования в жировой клетчатке. По-видимому, учитывая снижение интенсивности большинства биологических процессов у человека с возрастом, оптимальным уровнем тестостерона после начала андрогензаместительной терапии можно считать содержание гормона, немногим превышающее его нижнее нормальное значение в крови (12 нмоль/л). В последующем по мере прогрессирования снижения продукции тестостерона требуется постепенное увеличение дозы препарата тестостерона (примерно на 1% в год).

Принимая во внимание наибольшую потребность в тестостероне в утренние часы, наносить гель необходимо также в утренние часы. Аналогично можно рассчитать дозу инъекционного препарата-депо (но без поправки на потерю при всасывании, которой не происходит).

До появления специальных дозаторов суточную дозу дермального геля можно отмерить с использованием двух шприцев — 10 мл и 1 мл (2 мл), соединённых резиновым переходником. Гель через тыльную часть вводят в большой шприц, а затем из него через резиновый переходник в необходимом количестве набирают в малый шприц. Из последнего пациент необходимую суточную дозу геля утром наносит на кожу живота.

Нормализация уровней ЛГ и других гормональных и аутокринно-паракринных факторов при проведении андрогензаместительной терапии создаёт оптимальные условия для функционирования клеток Лейдига. При этом не наблюдается ни их истощения вследствие гиперстимуляции, ни снижения функции за счет гипостимуляции. Ввиду неизбежного нарастания необратимых изменений в яичках с увеличением возраста большие с PADAM нуждаются в постоянном мониторинге и, при необходимости, — в увеличении дозы препарата тестостерона.

Таким образом, заместительная терапия препаратами тестостерона при частичном возрастном андрогенном дефиците способствует уменьшению уровней 5 α -дигидротестостерона, 17 β -эстрадиола, ряда клеточных ростовых факторов, восстановлению нейрогуморальной регуляции в системе гонады-гипофиз-гипоталамус. Андрогензаместительная терапия может применяться для уменьшения риска развития как доброкачественной гиперплазии, так и рака предстательной железы,

а также может способствовать профилактике таких заболеваний и патологических состояний как сахарный диабет II типа, ожирение, атеросклероз, остеопороз, атрофические изменения кожи, снижение сексуальной активности, психоэмоциональные и вегетативные нарушения [6, 9, 46, 47]. Заместительная терапия должна проводиться непрерывно, её прекращение или назначение отдельными курсами приведет к возобновлению вышеописанных патологических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Тепляшин А.С., Коржикова С.В., Шарифуллина С.З. и др.* Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани. *Цитология.* 2005; 47(2): 130–135.
2. *Печерский А.В., Печерский В.И., Асеев М.В., Дробленков А.В., Семиглазов В.Ф.* Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством мультипотентных стволовых клеток. *Цитология.* 2008; 50(6): 511–520.
3. *Дедов И.И., Калинин С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит. М.: Практическая медицина, 2006.
4. *Тареева И.Е.* Нефрология. М.: Медицина, 1995. 560 с.
5. *Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B., et al.* Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study. *Clin. Endocrinol.* 1991; 73(2): 1016–1025.
6. *Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран В.Ф. и др.* Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии. *TERRA MEDICA nova, специальный выпуск «Лабораторная диагностика».* 2003; 2: 26–30.
7. *Lavin N.* *Endocrinology.* Moscow: Practica, 1999.
8. *Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Мазуров В.И. и др.* Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома. *Лабораторная диагностика.* 2006; 4: 12–19.
9. *Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I., et al.* Androgen administration in middle-aged and ageing men: Effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume. *Intern. J. Andrology.* 2002; 25: 119–125.
10. *Печерский А.В., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф. и др.* Влияние уровня тестостерона на образование 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола в тестостерончувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти. *Цитология.* 2005; 47(2): 172–174.
11. *Kjellman A., Akre O., Norming U., Tomblom M., Gustafsson O.* Dihydrotestosterone levels and survival in screening-detected prostate cancer: a 15-yr follow-up study. *European Urology.* 2008; 53 (1): 106–111.
12. *Wilson J.D.* Metabolism of testicular androgens. *Handbook of Physiology: Chapter Y. Endocrinology,* 1975.
13. *Lippman M. E., Dickson R. B.* Mechanisms of normal and malignant breast epithelial growth regulation. *J. Steroid Biochem.* 1989; 34: 107–121.

14. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 200 с.
15. Tsai M. J., Clark J., Schrader W. T., O'Malley B. W. Mechanisms of action of hormones that act as transcription-regulatory factors. Williams text-book of endocrinology Ed. by J. D. Wilson etc. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998: 55–87.
16. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Комяков Б.К. и др. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). Цитология. 2005; 47(4): 311–317.
17. Панков А.Ю. Пролактин. Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1983; 21.
18. Кетмайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. СПб.: Невский диалект, 2001.
19. Ryde C. M., Nicholls J. E., Dowsett M. Steroid and growth factor modulation of aromatase activity in MCF7 and T 47D breast carcinoma cell lines. Cancer Res. 1992; 52: 1411–1415.
20. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998.
21. Costello L.C., Franklin R.B. Effect of prolactin on the prostate. Prostate 1994; 24: 162–168.
22. Naz R.K. Prostate: basic and clinical aspects. New York: CRC Press, 1997.
23. Szkudlinski M.W., Thotakura N.R., Bucci I. et al. Purification and characterization of recombinant human thyrotropin (TSH) isoforms produced by Chinese hamster ovary cells: the role of sialylation and sulfation in TSH bioactivity. Endocrinology. 1999; 133: 1490–1503.
24. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
25. Gooren L.J.G. A ten-year study of safety of peroral use of undecanoate testosterone. J. Androl. 1994; 15(3): 212–215.
26. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. М.: Мир, 1993; 3.
27. Губанов Н. И., Утепбергенов А.А. Биофизика. М.: Медицина, 1978.
28. Furth J. Pituitary cybernetics and neoplasia. Harvey Lect. 1967; 63: 47–71.
29. Угрюмов М.В. Механизмы нейроэндокринной регуляции. М.: Наука, 1999.
30. Klein D.C., Moore R.Y., Reppert S.M. Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. N.Y.: Oxford Univ.press, 1991.
31. Печерский А.В., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф. и др. Способ восстановления импульсного режима гормональной регуляции у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом (PADAM). Патент на изобретение № 2235501. Приоритет изобретения 02 апреля 2002. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 сентября 2004.
32. Mirmiran M., Kok J.H., Boer K., Wolf H. Perinataldevelopment of human circadian rhythms: Role of the foetal biological clock. Neur. Behave. Rev. 1992; 16:371–378.
33. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Лоран О.Б. и др. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) на импульсный режим инкретиции некоторых гормонов и митотическую активность. Цитология. 2006; 48(10): 862–866.
34. Montanari E., Guarneri A., Dell Orto P., Gelosa M. Etiopatogenesis of benign prostatic hypertrophy. Arch.Ital.Urol.Androl. 1995; 67(1): 7–12.
35. De Kloet E.R., Rosenfeld P., Van Eekelen A.M., et al. Stress, glucocorticoids and development. Progr. Brain Res. 1988; 73: 101–120.
36. Arduin D., Rizzo G., Parlatti E., et al. Loss of circadian rhythms of fetal behavior in a totally adrenalectomized pregnant woman. Gynecol. Obstet. Invest. 1987; 23: 226–229.
37. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика. – СПб.: Интермедика, 2001. 304 с.
38. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1994. 704 с.
39. Whitley R.J., Meikle A.W., Watts N.B. Thyroid function. Tietz textbook of clinical chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994: 2326.
40. Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal result from the Massachusetts Male Aging study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 589–598.
41. Morales A., Schulman C., Tostain J., Wu F. Selecting the correct terminology for testosterone deficiency. J. Clin Endocrinol Metab. 2006; 50(3): 407–409.
42. McKinlay J.B., Longcope C., Gray A. The questionable physiologic and epidemiologic basis for a male climacteric syndrome. Preliminary results from the Massachusetts male aging study. Maturitas, 1989; 11(2): 103–115.
43. Veldhuis J.D., Urban R.J., Lizarralde G., et al. Attenuation of luteinizing hormone secretory burst amplitude as a proximate basis for the hypoandrogenism of healthy aging in men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992; 75 (3): 707–713.
44. Pepperell R.J., Hudson B, Wood C. The infertile couple. – Edinburgh, London, New York, 1986.
45. Печерский А.В., Лоран О.Б., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф., Александров В.П., Карелин М.И., Назаров Т.Н. Способ заместительной терапии возрастного андрогенного дефицита со стимуляцией продукции эндогенного тестостерона. Патент на изобретение № 2179025. – Приоритет изобретения 08 июня 1999. – Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 февраля 2002. Опубликовано: 10.02.2002 – Бюлл. № 4.
46. Wu S.Z., Weng X. Therapeutic effects of an androgenic preparations on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. Chinese Med. J. 1993; 106: 415–418.
47. Vermeulen A., Kaufman J.M. Androgens and cardiovascular disease in men and women. Aging Male. 1998; 1: 35–50.

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Д. Комлев, А.И. Кузьяев, Л.Г. Соболева^{}, Г.М. Ласкин, В.И. Павлова*

Отдел пульмонологии и аллергологии Всероссийского центра экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.

^{*}Кафедра пульмонологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава, Россия.

SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH THE PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

A.D. Komlev, A.I. Kuzjaev, L.G. Soboleva^{}, G.M. Laskin, V.I. Pavlova*

Department of pulmonology and allergology of the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters.

^{*}Department of pulmonology of St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — системное нарушение, которое связано с увеличением уровня воспалительных белков в большом круге кровообращения.

Проведено исследование степени системного воспаления, характеризуемое уровнем циркулирующих С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина 6 (IL-6) у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее.

Выявленное у больных с ХОБЛ увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) связано с более высокими уровнями СРБ и ФНО- α . Это может указывать на патогенетическую роль системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, СРБ, ФНО- α , IL-6, легочная артериальная гипертензия, системное воспаление.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is associated with extrapulmonary effects, including systemic inflammation which is connected with increase in inflammatory markers in the systemic circulation.

To estimate changes of the systemic inflammation we analyzed the blood for circulating level of C-reactive protein (CRP), the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in patients COPD with a pulmonary arterial hypertension and without it.

In the group of patients with COPD, who had pulmonary hypertension, compared with the group of patients, with normal pulmonary artery pressure was significantly higher levels of CRP and TNF- α . These finding provide further support for pathogenetic role of a system inflammation in development of pulmonary hypertension in patients with COPD.

Key words: COPD, CRP, TNF- α , IL-6, pulmonary arterial hypertension, systemic inflammation.

Введение: Легочная артериальная гипертензия развивается у значительной части больных с ХОБЛ в ходе прогрессирования болезни, что приводит к увеличению частоты осложненного течения заболевания и летальности [1]. В прошлое десятилетие было оспорено традиционное представление о гипоксемии и эмфиземе как основных причинах вызывающих легочную артериальную гипертензию у больных ХОБЛ [2]. Действительно, структурные и функциональные изменения в легочных артериях были выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях болезни [3]. У больных с легкой и умеренной степенью тяжести ХОБЛ гистопатологические исследования [4] показали воспалительные инфильтраты в стенке легочных артерий. Кроме того, экспериментальные данные позволили предположить, что некоторые воспалительные белки играют важную роль в физиологии и регулировании

давления в легочной артерии (СДЛА) [5]. Впоследствии концепция хронического воспаления как одного из ключевых факторов, вовлеченных в изменения малого круга кровообращения, была подтверждена [6].

У больных ХОБЛ, помимо наличия хронического местного воспаления в бронхах и легочной паренхиме, имеются признаки системного воспаления, проявляющиеся в повышении уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в крови [7]. Но потенциальная роль системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии, вторичной по отношению к ХОБЛ, до конца не установлена (7). В то же время, связь между уровнем циркулирующих ФНО- α , СРБ, IL-6 и СДЛА была установлена у пациентов с другими патологическими состояниями — при первичной легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмбо-

лической болезни, коллагенозах. В настоящее время прогностическая значимость определения уровня СРБ оценивается в многофокусном исследовании у больных с легочной артериальной гипертензией [8]. Если концепция взаимоотношения между уровнями системных воспалительных агентов и СДЛА применима к пациентам с ХОБЛ, можно ожидать их более высокий циркулирующий уровень у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее.

Цель исследования. Целью исследования была оценка степени системного воспаления отраженного

Результаты исследования. Нами обследованы 43 пациента (41 мужчина и 2 женщины) с ХОБЛ, средний возраст $56,0 \pm 10,5$; длительность курения составила $28,4 \pm 23,1$ пачек/лет. Ни один из пациентов не имел профессиональных вредностей. Легочная артериальная гипертензия выявлена у 19 пациентов (СДЛА $47,7 \pm 14,7$ мм рт. ст.) и отсутствовала у 24 (СДЛА $22,1 \pm 5,8$ мм рт. ст.). По демографическим данным и индексу массы тела различий между пациентами с легочной артериальной гипертензией и без нее не было (табл. 1).

Таблица 1
Демографические данные больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатели	Систолическое давление в легочной артерии		p
	менее 35 мм рт. ст.	35 и более мм рт. ст.	
Пациенты	24	19	
Мужчины	23	18	
Женщины	1	1	
Возраст (лет)	$54,0 \pm 10,5$	$58,1 \pm 8,3$	0,082
Длительность ХОБЛ (анамнестически)	$16,5 \pm 13,4$	$18,1 \pm 8,3$	0,664
Стаж курения пач./лет	$21,4 \pm 19,6$	$33,8 \pm 29,1$	0,151
Индекс массы тела кг/м ²	$24,6 \pm 5,6$	$22,9 \pm 6,0$	0,352

в уровнях циркулирующих СРБ, ФНО- α и IL-6 у пациентов страдающих ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее.

Материалы и методы исследования. 43 пациента с диагнозом ХОБЛ обследованы стационарно на базе пульмонологического отдела ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России.

Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии.

Скоростные и объемные показатели функции легких определяли методом бодиплетизмографии с помощью аппарата Master Screen Body фирмы Jaeger.

Давление в легочной артерии (систолическое) оценивали эхокардиографически (VIVID 7 DE).

Измерение уровней СРБ, ФНО- α и IL-6 проводили у всех пациентов в день исследования функции внешнего дыхания и определения давления в легочной артерии. ФНО- α и IL-6 определяли методом ИФА с использованием наборов ООО «Цитокин» СПб.

По уровню давления в легочной артерии пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа состояла из больных с систолическим давлением равным и выше 35 мм рт. ст., 2-я группа с систолическим давлением менее 35 мм рт. ст.

Для оценки связи между показателями использованы коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r). Достоверность различий и корреляционных связей считали установленной при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ MS Office, MS Excel, Statistica for Window XP (Version 6.0).

Также не было выявлено различий между этими двумя группами при исследовании функции внешнего дыхания (табл. 2).

У больных с легочной артериальной гипертензией и без нее статистически (табл. 2) не было выявлено различий между объемом форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) ($p = 0,052$ и $p = 0,054$ соответственно). Анализ газов крови (табл. 2) показал значительное снижение PaO₂ у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее ($p = 0,011$).

У больных с ХОБЛ без легочной артериальной гипертензии ($n = 24$) левожелудочковая фракция изгнания была равна $58,3 \pm 8,9\%$, при этом в анамнезе у 12 пациентов имелась клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца. В качестве базисной терапии все пациенты использовали ингаляционные бронхолитические средства, 14 из этих больных применяли β_2 агонисты, 17 больных — антихолинергические средства и 9 больных ингаляционные кортикостероиды. Длительная оксигенотерапия на дому применялась двумя пациентами.

У больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией ($n = 19$) левожелудочковая фракция изгнания была равна $59,3 \pm 8,3\%$, 11 пациентов страдали сопутствующей ишемической болезнью сердца. В качестве патогенетической терапии 11 больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией применяли ингаляционные β_2 агонисты, 14 пациентов использовали антихолинергические средства, 5 — топические кортикостероиды. Длительная оксигенотерапия на дому применялась тремя пациентами.

Анализ результатов исследования СРБ, ФНО- α и IL-6 у больных ХОБЛ с легочной артериальной ги-

Показатели функции внешнего дыхания и газов артериальной крови у больных с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатели	Систолическое давление в легочной артерии		р
	< 35 мм. рт. ст.	≥ 35 мм. рт. ст.	
ОФВ ₁ % от должного	51,1±16,7	40,3±18,4	0,052
ФЖЕЛ, % от должного	74,3±20,0	61,9±20,3	0,054
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	54,5±12,2	52,2±14,3	0,586
ООЛ, % от долж.	180,9±46,5	168,3±72,2	0,509
ОЕЛ, % от долж.	111,4±14,9	102,1±36,5	0,302
РаО ₂ , кПа	9,1±2,0	7,5±2,1	0,011
РаСО ₂ , кПа	5,8±0,9	6,3±1,6	0,189

Примечание: ОФВ — объем форсированного выдоха.

пертензии и без нее показал, что уровни СРБ и ФНО-α были значительно выше у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии. Показатель СРБ у больных с легочной артериальной гипертензией в среднем равнялся 3,6 мг/л по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии — 1,8 мг/л, $p=0,034$; ФНО-α в соответственно 4,2 пг/мл по сравнению с 3,1 пг/мл, ($p=0,042$). При этом не было выявлено различий между двумя этими группами по уровню IL-6 (соответственно 10,4 пг/мл и 10,5 пг/мл, $p=0,651$).

Наблюдалась определенная линейная взаимосвязь между уровнем СРБ и СДЛА в группе всех обследованных больных ХОБЛ ($r=0,337$; $p=0,027$). Значительной взаимосвязи между уровнем ФНО-α или IL-6 и СДЛА не было выявлено (табл. 3).

новным фактором формирования легочной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ является гипоксемия, но она была оспорена тем фактом, что структурные и функциональные изменения в легочных артериях были также выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях ХОБЛ [3]. Это позволило предположить [1], что воспаление может быть одним из ключевых механизмов, вовлеченных в ремоделирование легочных сосудов. Действительно, воспалительные инфильтраты были выявлены в стенках легочных артерий у больных на ранних стадиях ХОБЛ [4]. Неоднократно сообщалось, что оксидативный стресс, вызванный табачным дымом, приводит к местному повышению синтеза провоспалительных цитокинов [9]. Кроме того, местные воспалительные процессы в легких и системное воспаление являются одной из ключевых особенностей ХОБЛ [7]. Однако потенциаль-

Таблица 3

Маркеры системного воспаления у пациентов ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатель	менее 35 мм. рт. ст.	≥ 35 мм. рт. ст.	р
ФНО-α (пг/мл)	3,1±0,5	4,2±0,3	$p=0,042$
СРБ (мг/л)	1,8±0,3	3,6±0,4	$p=0,034$
IL-6 (пг/мл)	10,4±2,0	10,5±2,1	$p=0,651$

* $p < 0,05$

Обсуждение. Результаты проведенного исследования указывают на потенциальное значение системного воспаления у больных с ХОБЛ, имеющих легочную артериальную гипертензию. Наши данные показали, что больные ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией имеют повышенный уровень СРБ и ФНО-α по сравнению с больными имеющими нормальный уровень СДЛА. Известно, что уровень воспалительных биологически активных веществ повышен при многих заболеваниях, сопровождающихся легочной артериальной гипертензией, таких как первичная легочная артериальная гипертензия, тромбэмболическая болезнь и заболевания соединительной ткани (7). Наши данные позволяют предположить, что системное воспаление может быть связано с легочной артериальной гипертензией у больных с ХОБЛ. В прошлое десятилетие доминировала концепция, что ос-

ная роль системного воспаления в малом кругу кровообращения у больных ХОБЛ изучена недостаточно. Многие данные указывает на то, что уровень циркулирующего СРБ является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых болезней, включая системную артериальную гипертензию [1]. Имеются предположения, что СРБ может оказывать модулирующее действие на эндотелиальные клетки. У человека СРБ уменьшает эндотелиальную экспрессию синтеза оксида азота и увеличивает продукцию эндотелина-1. У больных со значимой системной артериальной гипертензией уровень СРБ коррелирует с микроальбуминурией, которая является следствием эндотелиальной дисфункции в почках. Предполагается, что СРБ может внести вклад в эндотелиальную дисфункцию и привести к сосудистой модернизации и увеличению сосудистого сопротивления в большом круге кровооб-

ращения. Однако остается вопрос, может ли СРБ вызывать подобные патологические процессы в системе легочного кровообращения. У больных с болезнью Гоше уровень СРБ отражает наличие легочной артериальной гипертензии [1].

ФНО- α является провоспалительным цитокином с мощным модулирующим воздействием на малый круг кровообращения. В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α увеличивает легочную сосудистую реактивность [1], уменьшает продукцию простаглицлина в гладких мышечных клетках легочной артерии и увеличивает активность фактора активации тромбоцитов, участвующего в легочной вазоконстрикции при эмфиземе. Экспериментальные данные указывают на важную роль ФНО- α в легочной сосудистой физиологии. Однако клинические исследования, посвященные потенциальной связи между ФНО- α и малым кругом кровообращения, дают противоречивые результаты. Повышенный уровень ФНО- α были доказаны у больных с легочной артериальной гипертензией, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью. В то же время в других исследованиях не выявлено корреляции между уровнем ФНО- α и легочным сосудистым сопротивлением у таких пациентов. Полученные нами данные показали более высокий средний уровень ФНО- α у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без неё.

IL-6 был исследован нами потому, что он осуществляет передачу сигналов для экспрессии СРБ печеню и является независимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Некоторые исследования указывают на потенциальную роль IL-6 в формировании тяжелой первичной легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, связанной с болезнями соединительной ткани. Однако литературных данных посвященных потенциальной роли IL-6 в легочной вторичной артериальной гипертензии при ХОБЛ мы не нашли. По нашим данным, уровень IL-6 не различался у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее. По литературным данным. [14] средний уровень IL-6 у больных с ХОБЛ был намного ниже, чем у больных с первичной легочной гипертензией (средний уровень IL-6 равен $66,0 \pm 2,0$ пг/мл).

Возникает несколько вопросов к результатам нашего исследования:

а) является ли увеличение уровня СРБ и ФНО- α одним из факторов повышения СДЛА или легочная гипертензия увеличивает уровень циркулирующих СРБ и ФНО- α ,

б) мы не можем исключить возможность того, что отношение между СРБ, ФНО- α и СДЛА — интересный, но только сопутствующий признак. Хотя множество экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли воспалительных факторов в физиологии малого круга кровообращения.

Вопрос о том, могла ли гипоксемия повлиять на уровень СРБ и ФНО- α , остается неясным. В то же время в работе [14], авторы показали, что искусствен-

ная гипоксемия, которой в течение 3 дней подвергались здоровые лица, не сопровождалась изменением уровня СРБ и ФНО- α , но отчетливо приводила к повышению уровня IL-6. Нами не выявлено различий в распространенности выраженной гиперинфляции между пациентами с легочной артериальной гипертензией и без нее. Необходимо учесть, что наше исследование основано только на величине систолического давления в легочной артерии и не учитывает других показателей гемодинамики малого круга кровообращения. Кроме того, однократное исследование маркеров воспаления, возможно, не отражает их соотношение с величиной легочной гипертензии в течение длительного времени. Проведенное нами исследование не дает полной информации о связи между системным воспалением и СДЛА, что позволяет трактовать наши результаты как гипотезу.

Заключение. Результаты исследования выявили факт возможной взаимосвязи увеличения СДЛА у больных с ХОБЛ с более высоким серологическим уровнем СРБ и ФНО- α , что не исключает возможность патогенетической роли системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии при этом заболевании. В связи с чем для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eid, A.A, Ionescu, A.A, Nixon, L.S, et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164, 1414–1418.
2. *Wright, J.L., Levy R.D, Chung, A.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60, 605–609.
3. *Barbera J.A., Riverola A, Roca, J, et al.* Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149, 423–429.
4. *Peinado, V.I., Barbera, J.A., Abate, P, et al.* Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 159, 1605–1611.
5. *Fujita M., Shannon J.M., Irvin C.G., et al.* Overexpression of tumor necrosis factor-produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280, L39–L49.
6. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley, PMA et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163, 1256–1276.
7. *Barbera J.A., Peinado V.I., Santos, S.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21, 892–905.

8. *Cracowski J.L., Yaici A., Sitbon O, et al.* Evaluation pronostique de biomarqueurs dans l'hypertension arterielle pulmonaire. *Rev. Mal. Respir.* 2004; 21, 1137–1143.
9. *MacNee W.* Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2, 50–60.
10. *Lakoski S.G., Cushman M., Palmas W. et al.* The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46, 1869–1874.
11. *Elstein D., Nir A., Klutstein M., et al.* C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2005; 34, 201–205.
12. *Stevens T., Janssen P.L., Tucker, A.* Acute and long-term TNF- α administration increases pulmonary vascular reactivity in isolated rat lungs. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73, 708–712.
13. *Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., et al.* Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101, 1767–1772.
14. *Klasen T., Olsen N.V., Poulsen T.D., et al.* Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol* 1997; 76, 480–482.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ЛИЦ С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

В. И. Уланова, В. И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

INFECTIVE ENDOCARDITIS IN PATIENTS WITH NARCOTIC ADDICTS: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF CONSERVATIVE THERAPY

V. I. Ulanova, V. I. Mazurov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В. И. Уланова, В. И. Мазуров, 2010 г.

Обследовано 110 наркозависимых больных инфекционным эндокардитом (ИЭ), из них 67 мужчин и 43 женщины. В обследованной группе больных 92 человека (83,6%) были ВИЧ-инфицированными. Хронический гепатит С выявлен у 46 (42,8%), микст-гепатит С и В — у 8 больных (7,3%). Основные особенности ИЭ у наркозависимых лиц: малосимптомное клиническое течение поражения сердца, высокая частота развития септической ТЭЛА (67,3%), адекватный ответ на комплексную консервативную терапию у большинства больных (69,2%). Госпитальная летальность составила 35,5% (39 чел.). Основной причиной летальных исходов являлась септикопиемия, вызванная золотистым стафилококком.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, инъекционные наркоманы, клиническое течение

A total of 110 drug abusers patients with infective endocarditis, of whom 67 men and 43 women. In the studied group of patients infected with HIV were 92 persons (83,6%). Chronic hepatitis C was diagnosed in 46 patients (42,8%), mixed-hepatitis C and B — in 8 patients (7,3%). The main features of IE in drug addicts are few symptoms clinical course of heart disease, high incidence of septic pulmonary embolism — 67,3%, an adequate response to the complex conservative therapy in most patients (69,2%). Hospital mortality was 35,5% (39 people). The main cause of deaths was pyosepticemia caused by *S. aureus*

Key words: infective endocarditis, drug abusers, clinical course.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой одну из важных проблем современной клинической медицины. В последние годы отмечено значительное увеличение частоты этого заболевания среди лиц в возрасте до 30 лет, использующих внутривенное введение наркотиков [1, 4, 5, 8].

Целью исследования являлось выявление особенностей клинического течения ИЭ у ВИЧ-инфицированных наркозависимых лиц с сопутствующим хроническим гепатитом С и микстгепатитом С и В, а также анализ результатов консервативной терапии в этой группе пациентов.

Материал и методы. За период 1996–2008 гг. на базе терапевтического отделения Александровской больницы Санкт-Петербурга было проведено обследование 110 наркозависимых больных ИЭ, из них 67 мужчин и 43 женщины, средний возраст которых составил $24 \pm 3,2$ года. ВИЧ-инфекция на ранних стадиях была выявлена у 92 пациентов (83,6%). Хронический гепатит С был диагностирован у 46 больных (41,8%). У большинства пациентов данной группы наблюдалось латентное течение хронического гепатита в отсутствие клинико-лабораторных признаков активности заболевания. Среди ВИЧ-инфицированных больных ИЭ 77 человек (83,7%) относились к группе носительства ВИЧ. Стадия персистирующей генера-

лизованной лимфаденопатии была выявлена в 16,3% наблюдений (15 больных).

Инфекционный эндокардит диагностировали с применением системы критериев Duke [10]. В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. У всех больных выполнена трансторакальная эхокардиография с доплеровским исследованием на аппарате Logic 400 General Electric (USA).

Диагноз ИЭ оценивали как достоверный при наличии двух главных критериев: выделение типичного возбудителя при посеве крови больного и определение ЭхоКГ-признаков поражения эндокарда — подвижных вегетаций на клапанах сердца, абсцессов клапанного кольца, внутрисердечных фистул и др., в сочетании с тремя или пятью вспомогательными критериями, к которым относились сосудистые осложнения (эмболии в системе большого и малого круга кровообращения, септические инфаркты легких и др.), иммунопатологические синдромы (гломерулонефрит, геморрагический васкулит, узелки Ослера и др.), а также фебрильная лихорадка, гепатоспленомегалия и другие проявления системной инфекции. По результатам проведенных бактериологических исследований у большинства наркозависимых больных возбудителем ИЭ являлся золотистый стафилококк, который

был выделен в монокультуре у 79 человек (71,8%). Наряду с этим у 8 больных данной группы (7,3%) этиологическим фактором ИЭ был эпидермальный стафилококк, а в 3,6% наблюдений (4 чел.) — энтерококк.

Результаты и обсуждение. Инфекционный эндокардит у наркозависимых лиц характеризовался острым течением и полисиндромностью. Причиной госпитализации большинства больных являлись острые осложнения основного заболевания. Значительная часть пациентов поступила в реанимационное отделение стационара с клиникой одно- или двухсторонней многофокусной пневмонии, причиной которой являлась септическая тромбоэмболия ветвей легочной артерии (72,8% больных). Основные клинические синдромы, послужившие причиной госпитализации наркозависимых больных, представлены в табл. 1.

ность, артралгии и миалгии, снижение массы тела. Степень тяжести ИТС в этой группе была различна — от умеренно выраженных клинических проявлений интоксикации до крайне тяжелого общего состояния. Острое течение ИЭ сопровождалось развитием ряда синдромов, представленных в табл. 2.

По данным ЭхоКГ-исследования, образование подвижных вегетаций на створках клапанов сердца сопровождалось развитием недостаточности клапанов I–III степени с формированием потоков регургитации [5, 6, 8]. Вместе с тем у значительного числа больных с изолированным поражением ТК не наблюдалось тяжелых нарушений центральной гемодинамики. В данной группе отмечено умеренное расширение полостей правого предсердия и правого желудочка, при этом средние показатели фракции выброса левого желудочка остава-

Таблица 1

Частота синдромов, послуживших причиной госпитализации наркозависимых больных инфекционным эндокардитом

Виды синдромов	Частота синдромов n=110	
	абс.	%
Пневмония одно- или двухсторонняя	80	72,8
Острая почечная недостаточность	7	6,4
Артриты крупных суставов	3	2,7
Острые тромбозы периферических вен	6	5,5
Лихорадка неясного генеза	13	11,8
Язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта	1	0,9

На амбулаторном этапе наличие лихорадки фебрильного типа расценивалось как проявление «острого сепсиса» и служило второй по частоте причиной поступления больных в стационар.

Вторичная нефропатия с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) послужила поводом для госпитализации у 7 больных, причем в большинстве случаев данное осложнение ошибочно трактовалось как обострение хронического гломеруло- или пиелонефрита, а также мочекаменной болезни.

Острые тромбозы периферических вен, сопровождавшиеся лихорадкой и болевым синдромом, были причиной поступления больных в стационар в 5,5% наблюдений. Относительно редкими причинами госпитализации были артриты суставов нижних конечностей, а также осложнения ИЭ, связанные с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (2,7% и 0,9% соответственно).

Клиническая картина заболевания складывалась из ряда синдромов и симптомов, обусловленных течением генерализованной инфекции, наряду с клиническими проявлениями поражения сердца и наличием осложнений тромбоэмболического характера. В большинстве наблюдений состояние больных при поступлении в стационар оценивалось как тяжелое или средней тяжести.

Инфекционно-токсический синдром (ИТС) наблюдался в 100% случаев у больных данной группы. К числу проявлений этого синдрома относились общая слабость, лихорадка гектического типа, потли-

лись в пределах нормы и составляли $61,82 \pm 4,24\%$. Развитие острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей сердца и снижением фракции выброса до 40% и ниже было выявлено у 34 больных (30,9%) в связи с присоединением острого миокардита или на фоне сочетанного поражения правых и левых камер сердца.

Тромбоэмболический синдром являлся одним из самых частых осложнений ИЭ у наркозависимых лиц [4, 10]. Из обследованных больных с изолированным поражением ТК остро развившаяся тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) наблюдалась у 63 человек (69,2%) и служила основной причиной госпитализации. В группе наркозависимых больных с сочетанными поражениями клапанов частота легочной эмболии составила 57,9% (11 чел.). Клинические проявления ТЭЛА на догоспитальном этапе характеризовались появлением острой боли в грудной клетке, резкой инспираторной одышкой и артериальной гипотензией. Больные поступали в реанимационное отделение стационара с клинической картиной одно- или двухсторонней инфаркт-пневмонии, которая сопровождалась дыхательной недостаточностью II–III степени, синусовой тахикардией с частотой до 140–160 ударов в 1 минуту, изменениями на ЭКГ по типу острого легочного сердца. Характерная картина легочной эмболии в виде появления признаков $Q_{III} SI$ на ЭКГ, а также подъема сегмента ST в правых грудных отведениях, $R_{pulmonale}$ наблюдалась лишь у 8 больных (12,7%) с изолированным поражением ТК и у 3 человек (27,3%) с сочетанным поражением клапанов сердца.

Основные клинические синдромы у наркозависимых больных инфекционным эндокардитом (n = 110)

Основные синдромы	Изолированное поражение ТК (n=91)		Сочетанные поражения клапанов: ТК+МК, АК (n=19)	
	абс.	%	абс.	%
Тромбоэмболии				
– ветвей легочной артерии,	63	69,2	11	57,9
– церебральных,	–	–	6	31,6
– почечных,	–	–	8	42,1
– коронарных артерий			3	15,8
Сердечная недостаточность	25	27,5	14	73,7
Вторичная нефропатия:				
– острая почечная недостаточность,	14	15,4	6	31,6
– инфекционно-токсическая нефропатия	72	79,1	13	68,4
Острый ДВС-синдром	65	71,4	11	57,9
Фебрильная лихорадка	91	100	19	100
Гепатоспленомегалия	91	100	19	100
Анемия	91	100	19	100
Изменения кожи (геморрагическая сыпь, узелки Ослера, конъюнктивальные геморрагии)	2	2,2	3	15,8

У части больных (13,2%) формировался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который сопровождался прогрессирующей дыхательной недостаточностью, гипоксемией со снижением PaO_2 до 55 мм рт. ст., рентгенологическими признаками отека легких. Определялись нарастающий метаболический ацидоз ($pH \leq 7,1$), гипокапния. Этим больным, наряду с другими мерами, направленными на поддержание системы гомеостаза, осуществлялась искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

В ходе клинического наблюдения у 29 больных (26,4%) были выявлены рецидивы септической ТЭЛА. Рецидивы легочной эмболии развивались на фоне проводимой комплексной терапии ИЭ и характеризовались появлением новых очагов инфильтрации в легких с последующим формированием множественных деструкций легочной ткани.

Рецидивирующее течение септической ТЭЛА у больных ИЭ с поражением ТК нередко приводило к формированию абсцессов легочной ткани. В ряде случаев наблюдался прорыв абсцесса в плевральную полость с последующим развитием пневмоторакса и экссудативного гнойного плеврита. У наркозависимых больных с сочетанным поражением клапанов сердца наряду с легочной эмболией формировались эмбологенные инфаркты почек, селезенки, а также тромбоэмболии церебральных и коронарных сосудов с летальным исходом.

Одним из основных синдромов в клинике ИЭ у наркозависимых лиц являлась вторичная нефропатия.

Острое течение ИЭ сопровождалось инфекционно-токсической нефропатией в 79,1% наблюдений у больных с изолированным поражением ТК, и в 68,4% – сочетанным поражением клапанов сердца. Мочевой синдром характеризовался умеренной протеинурией (до 0,5 г/сут) и лейкоцитурией. В обследуемой группе больных в большинстве наблюдений определялась положительная динамика инфек-

ционно-токсической нефропатии на фоне комплексной терапии ИЭ.

Острая почечная недостаточность являлась причиной госпитализации наркозависимых больных ИЭ в 6,4% наблюдений.

По нашим данным, основной причиной формирования ОПН в обследованной группе больных являлся острый ДВС-синдром (78% больных), осложнивший течение ИЭ, вызванного золотистым стафилококком. В большинстве наблюдений ОПН имела обратимый характер. Вместе с тем, в двух случаях (1,8% наблюдений) наблюдалось развитие острого гломерулонефрита с развитием ОПН и летальным исходом.

Клиническое течение ИЭ у лиц с наркотической зависимостью сопровождалось развитием острого ДВС-синдрома в 69,1% (76 чел.). Острый ДВС-синдром характеризовался тромбоцитопенией, а также изменениями показателей коагулограммы, свидетельствующими о состоянии гиперкоагуляции у большинства больных (59,1%). Вместе с тем гипофибриногенемия в сочетании с разнонаправленными сдвигами в коагулограмме, а также положительные паракоагуляционные тесты определялись у 30% больных. Состояние гипокоагуляции наряду с положительными паракоагуляционными тестами и повышением уровня растворимого фибрин-мономерного комплекса (РФМК) определялись у 12 больных (10,9%). Распределение больных в зависимости от состояния системы гемостаза приведено на рисунке.

Состояние гиперкоагуляции формировалось у наркозависимых больных ИЭ на фоне эпизодов ТЭЛА и нередко сопровождалось множественными периферическими венозными тромбозами подключичной, яремной вены, вен верхних и нижних конечностей. Состояние гипокоагуляции наблюдалось в терминальной стадии острого ИЭ у больных со стафилококковой септицемией и полиорганной недостаточностью.

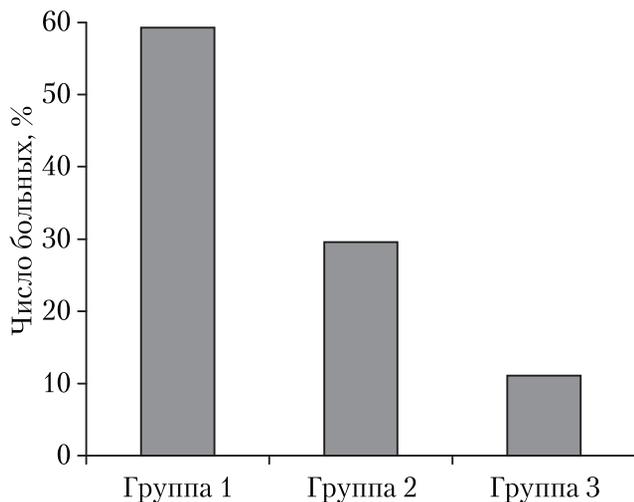


Рисунок. Показатели системы гемостаза у наркозависимых больных ИЭ

Примечание: РФМК — растворимый фибрин-мономерный комплекс.

Группа 1 — состояние гиперкоагуляции + тромбоцитопения + повышение уровня РФМК + положительные паракоагуляционные тесты.

Группа 2 — разнонаправленные сдвиги в коагулограмме + положительные паракоагуляционные тесты + гипофибриногенемия.

Группа 3 — состояние гипокоагуляции + повышение уровня РФМК + положительные паракоагуляционные тесты.

Изменения кожи в виде геморрагической сыпи, образования узелков Ослера, конъюнктивальных геморрагий наблюдались у 5 наркозависимых больных ИЭ (4,5%).

Результаты и обсуждение. Положительные результаты консервативной терапии получены у 63 больных (69,2%) с изолированным поражением ТК. На фоне комплексного лечения ИЭ у большинства больных отмечен регресс инфильтративных изменений в легких, уменьшение одышки, интоксикации, снижение температуры тела до субфебрильной.

По данным эхокардиографического исследования, выполненного после завершения курса терапии ИЭ, в данной группе больных определялось уменьшение размеров вегетаций на створках ТК, сокращение размеров правых камер сердца, снижение систолического давления в легочной артерии. Исходом ИЭ в группе больных с поражением правых камер сердца являлась недостаточность трикуспидального клапана I–II степени с умеренным увеличением размеров правых камер сердца. В результате перенесенного ИЭ формирование правожелудочковой недостаточности со значительным расширением правых камер сердца и проявлениями застоя в большом круге кровообращения наблюдалось лишь у одной больной (1,1%) с изолированным поражением ТК.

В группе наркозависимых больных ИЭ с сочетанным поражением правых и левых камер сердца клиническое улучшение на фоне консервативной терапии имело место у 10 пациентов (52,6%). Вместе с тем у 9 наблюдалось прогрессирование сердечной недостаточности с летальным исходом.

У 16 наркозависимых больных ИЭ (14,5%) была выявлена резистентность к проводимой терапии, которая характеризовалась нарастанием интоксикации, фебрильной лихорадкой, прогрессирующей анемией, а также повторными высевами из крови возбудителя ИЭ — золотистого стафилококка.

Хирургические методы лечения ИЭ в данной группе пациентов не применялись в связи с отказом от оперативного лечения.

В группе наркозависимых больных госпитальная летальность составила 35,5% (39 чел.). Основными причинами смерти являлись септикопиемия с развитием полиорганной недостаточности — 28,2% (11 чел.), острая левожелудочковая недостаточность, развившаяся у больных с поражением левых камер сердца и сочетанными клапанными поражениями, а также в связи с присоединением острого диффузного миокардита (35,9%). Острая почечная недостаточность (ОПН) послужила причиной смерти у 9 больных.

Исходом перенесенного ИЭ у большинства наркозависимых больных являлась недостаточность трехстворчатого клапана I–II степени без клинически значимых проявлений правожелудочковой недостаточности.

Известно, что острое течение ИЭ сопровождается изменениями реологических показателей крови. Активация системы свертывания крови обнаружена у большинства больных ИЭ, возбудителем его являлся золотистый стафилококк [4]. По данным W. Aird (2003), на фоне острого стафилококкового сепсиса в 50% случаев наблюдалось развитие ДВС-синдрома, который характеризовался повышением уровня D-димера, снижением содержания циркулирующего протеина С, тромбеморрагическими осложнениями [6].

По данным литературы, развитие правожелудочковой сердечной недостаточности не относится к числу частых осложнений ИЭ у больных с изолированным поражением ТК. Частота формирования синдрома острой правожелудочковой недостаточности колеблется от 4 до 20% из общего числа наркозависимых больных ИЭ [8, 11].

Согласно клиническим данным, а также результатам посмертного морфологического исследования ВИЧ-инфекция на ранних стадиях и хронический гепатит С с минимальной и умеренной воспалительной активностью не относятся к числу факторов, определяющих исход ИЭ в группе наркозависимых пациентов. Вместе с тем считается доказанным, что в отдаленном периоде у ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С одной из ведущих причин смерти является тяжелое поражение печени в связи с более быстрыми темпами прогрессирования ХГС у ВИЧ-серопозитивных больных [8, 10, 11].

Выводы

1. У большинства наркозависимых больных ИЭ наблюдается малосимптомное клиническое течение поражения сердца с преимущественным вовлечением трехстворчатого клапана и формированием недостаточности трикуспидального клапана I–II степени.

2. Основным этиологическим фактором ИЭ у наркозависимых лиц являлся золотистый стафилококк — 71,8%.

3. К наиболее частым осложнениям ИЭ в обследованной группе относится септическая тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием множественных очагов инфильтрации в легких (67,3%).

4. Адекватный ответ на комплексную консервативную терапию отмечен у большинства больных (69,2%).

5. Госпитальная летальность наркозависимых больных ИЭ составила 35,5% и в большинстве наблюдений обусловлена септикопиемией, вызванной золотистым стафилококком.

6. Сопутствующие ВИЧ-инфекция на ранних стадиях, а также хронический гепатит С с минимальной и умеренно выраженной воспалительной активностью не играют существенной роли в танатогенезе у наркозависимых больных ИЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б. Современное лечение инфекционного эндокардита // Рус. мед. журн. — 1998. — № 22 (6). — С. 1427–1437.
2. Ребров А. П. и соавт. // Инфекционный эндокардит: качество диагностики и клинические особенности // Тер. арх. — 2000. — № 9. — С. 50–53.
3. Симоненко В. Б., Колесников С. А. Инфекционный эндокардит: современное течение, диагностика, принципы лечения и профилактики // Клин. мед. — 1999. — № 3. — С. 44–49.
4. Шевченко Ю. Л., Шухвердиев И. Н., Матвеев С. А. и соавт. Инфекционный эндокардит правых камер сердца // Клин. мед. — 1992. — № 1. — С. 37–40.
5. Baddour L. M., Wilson W. R., Bayer A. S. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy and management of complication // Circulation. — 2005. — V. 111. — P. 394–434.
6. Bouza E., Menasalvas A., Munoz P. et al. Infective endocarditis — a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing condition, new etiologic agents and still a high mortality // Medicine.— 2001. — V. 80.— P. 298–307.
7. Cicalini S., Forcina G., De Rosa F.G. Infective endocarditis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection // J. Infect. — 2001. — V. 42 (4). — P. 267–271.
8. Corti M.E., Palmieri O.J., Villafane M.F. et al. Evaluation of 61 episodes of infective endocarditis in intravenous drug abusers and human immunodeficiency type-1 virus infection // Rev. Argent. Microbiol. — 2004. — V. 36 (2). — P. 85–87.
9. D'Amati G., DiGiola, Gallo P. Pathological findings in HIV heart disease // Ann. NY. Acad. Sci. — 2001. — V. 946. — P. 23–45.
10. Durack D. Infective endocarditis // Infect. Dis. Clin. North Am. — 2002. — V. 16. — P. 15.
11. Frater R.W., Sisto D., Condit D. Cardiac surgery in human immunodeficiency virus (HIV) carriers // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1989. — V. 3 (2). — P. 146–150.

ПОЛОРОЛЕВОЙ КОНФЛИКТ КАК ФОРМА ПСИХОСЕКСУАЛЬНОГО ДИАТЕЗА

Б.Е. Алексеев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

GENDER ROLE CONFLICT AS THE FORM OF PSYCHOSEXUAL DIATHESIS

B. Ye. Alekseyev

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Б.Е. Алексеев, 2010 г.

Приведены методологические основания, в т.ч. концепция уровневой организации полоролевого поведения, позволяющие с современных позиций развивать представление о полоролевом конфликте. Клинический анализ демонстрирует неоднородность полоролевого конфликта, которая является следствием неконгруэнтности межуровневых соотношений полоролевого поведения. Полоролевой конфликт анализируется как проявление психосексуального диатеза.

Ключевые слова: половая роль, психосексуальный диатез, конфликт, структура, методология.

The sex role conflict as the aspect of psychosexual sphere of the person is surveyed in connection with the significance for development of psychosomatic, sex, mental disorders, for originating of disharmony of a partner relationships. The methodological basis, including concept of the level organization of sex role behaviour, allow from modern positions to develop notion about sex role conflict. There is drew a conclusion about a formation of the sex role conflict as a result of interaction behavioural and identification compositions. The clinical analysis demonstrates a heterogeneity of the sex role conflict, which is a consequence of incongruence of the level's interrelations of the sex role behavioural. Hypothesis of gender role conflict as the form of psychosexual diathesis is presented.

Key words: a sexual role, psychosexual diathesis, conflict, structure, methodology.

Введение. Сексуальные переживания имеют большое значение для развития человека и упрочения его связи с другим человеком. Именно эта связь во многом питает представление о смысле жизни. Полоролевое поведение позволяет реализоваться человеку как представителю пола во взаимоотношениях с другими людьми, что отражает степень личностной зрелости и социальной адаптированности индивидуума. Вместе с тем несформированность, дисгармоничность полоролевого поведения или иные его особенности могут служить предпосылкой как внутреннего психологического конфликта, сопровождаемого хроническим стрессом, так и внешними конфликтными отношениями с окружающими людьми. Связанные с этим проблемы социально-психологической дезадаптации требуют медико-психологического внимания и адекватного психотерапевтического вмешательства. Данные обстоятельства предполагают необходимость анализа полоролевого поведения и его роли в механизмах развития психосоматических заболеваний, психических расстройств, сексуальных дисфункций, а также для понимания поведения человека в болезни и возникновения дисгармоний межличностных отношений.

Методологические основания. Для решения поставленной задачи необходимо уточнение методологического подхода при изучении полоролевого поведения и анализ его структуры. Как показывает практика, структурный анализ полоролевого поведения способствует выработке адекватной психотерапевтической тактики, направленной на его коррекцию.

Рассмотрение полоролевого поведения может дать положительный результат при условии применения «ансамблевого» метода, представляющего диалектическое единство таких подходов как системного и исторического. Поэтому полоролевое поведение, которое является интегративным по сути, не может исследоваться односторонне методами присущими только биологии или только социологии — совокупность методов должна быть адекватной природе полоролевого поведения. Мы разделяем озабоченность, выраженную К. Имелинским [1], тем, что в социологической литературе, посвященной гендерным исследованиям, имеется антимедицинская направленность, которая напоминает бытовавшие в свое время антипсихиатрические настроения, утратившие на сегодняшний день свою звучность, в связи с методологической необоснованностью и антимедицинской направленностью.

Современный взгляд на полоролевое поведение неразрывно связан с историей развития понятий о маскулинности и фемининности, о половых различиях и с их современными интерпретациями. Существование крайних точек зрения, которые, с одной стороны, абсолютизируют половые различия, а, с другой стороны, недооценивают их, сопряжено с тем, что переоцениваются биологические или социальные факторы развития. Преодоление противопоставления биологического и социального, понимание их диалектического единства образуют методологическую основу клинико-психологического и социально-психологического подхода к анализу полоролевого поведения.

Такая позиция согласуется с мнением В.А. Геодакяна [2], утверждающего, что без понимания биологических, эволюционных ролей мужского и женского пола нельзя правильно определить их социальные роли.

Данные основания позволяют считать, что формирование и видоизменение половой роли и полоролевого поведения в филогенезе происходит в процессе социальных, культурально опосредованных, взаимоотношений людей, в основе которых лежат модулированные половыми различиями функции продолжения рода и разделение труда, а также выходящие за пределы прокреации установки личности, связанные с разнообразными мотивами сексуальных отношений.

Для правильной клинической оценки полоролевого поведения и прогноза его динамики в процессе психотерапевтического воздействия недостаточно рассматривать его как аморфное образование. Исходя из современного понимания индивидуальности человека как системы многомерных и многоуровневых связей, которые охватывают все совокупности условий и устойчивых факторов индивидуального развития человека [3], была предложена и обоснована концепция уровневой организации поведения человека как представителя пола [4–6]. Новые представления о структурной организации полоролевого поведения, отражающие его уровневый характер, в которых заложено понимание биосоциальной сути человека, существенно обогащают клинический анализ индивидуальных историй. В рамках концептуальной модели условно выделяется 3 уровня:

- маскулинность и фемининность составляют базисное образование, обозначаемое как М-Ф-измерение;
- уровень полоролевого поведения, характеризующий «автоматизированностью» проявлений;
- установочно-приспособительное полоролеовое поведение.

«Специальная теория индивидуальности человека» [7], а также принципы стилевой организации психической деятельности и поведения [8, 9], андрогенетическая теория [10], в которой очерчены врожденные программы «мужского» поведения, позволили определить суть и место в иерархии индивидуальности человека такого измерения как маскулинность-фемининность.

Пользуясь положениями «специальной» теории, маскулинность-фемининность нами рассматривается как важный компонент функциональной структуры психики, наделенный как спецификой, так и определенным уровнем системного обобщения содержательных и динамических свойств.

Первый уровень организации поведения человека как представителя пола — М-Ф-измерение — есть устойчивая совокупность характеристик (сенсомоторных, когнитивных, эмоциональных), включающая в себя необходимый набор стилевых параметров данной подструктуры психики. Стилиевые свойства действуют как механизмы сопряжения формально-динамических и содержательных свойств индивидуальности.

Системное обобщение (по В.М. Русалову [7]) программ «мужского» поведения и образование устойчивых совокупностей отмеченных характеристик порождает эмергентное качество — поведенческий стиль, который в качестве одной из детерминант включается в формирование поведенческих стратегий человека как представителя пола, воплощаемых в процессе онто- и социогенеза в полоролевом поведении. Изначальная социальность и активность человеческого индивида как субъекта не учитываются теориями половой социализации, исповедующими принципы «от социального к индивидуальному» от внешнего к внутреннему [11, 12]. Не только общество влияет на человека, предлагая культурально и исторически сложившийся полоролевой репертуар поведения, но и человек — на общество, обнаруживая и формируя индивидуальный рисунок поведения как представителя пола. С этих позиций формирование полоролевого поведения следует рассматривать как процесс творческой активности индивидуума во взаимоотношениях с социумом, который со стороны индивидуума питается врожденной готовностью к его реализации. Все это позволяет рассматривать М-Ф-измерение как важную структуру психики, включенную в процесс формирования и развития психосексуальной активности человека.

Итак, М-Ф-измерение представляет собой функциональную структуру психики, в рамках которой обобщаются динамические и приобретаемые содержательные характеристики врожденных программ поведения человека как представителя пола; выражая изначально активную роль субъекта, М-Ф-измерение влияет на диапазон формирующегося на его основе полоролевого поведения и на устойчивость индивидуума по отношению к факторам риска, имеющим избирательность к отношениям человека как представителя пола.

Второй уровень организации поведения человека как представителя пола — уровень полоролевого поведения, характеризующий автоматизированностью проявлений, выделен и обозначен согласно модели формирования поведенческих актов человека, разработанных А.Р. Лурия [13], представлений Л.С. Выготского [14] о сохранении прежнего опыта в форме поведенческих стереотипов и облегчающего приспособление к окружающему миру, а также теории автоматизированного процесса поведения других авторов.

Этот уровень подразумевает поведение, в наибольшей степени вытекающее из врожденных его программ и отвечающее структурированности сознания человека как представителя пола. Данный уровень полоролевого поведения является структурным компонентом любых форм поведения, присущих человеку и воспринимается как наиболее естественный для индивидуума.

Третий уровень — уровень приспособительного полоролевого поведения. Данный уровень отражает полоролеовое поведение, которое является результатом индивидуально-личностной подстройки к неповторимым условиям взаимодействия с другими людьми,

а также обуславливается экстремальными для конкретного человека обстоятельствами существования. Последнее рассматривается как один из путей совладания (копинга) со стрессовыми ситуациями. На уровне приспособительного полоролевого поведения происходит как изменение интенсивности присутствующих индивидууму атрибутов поведения, так и выявление несвойственных ему, но потенциально возможных форм полоролевого поведения в индивидуальном спектре, заданном М-Ф-измерением. Большую роль в реализации данного уровня поведения играет установка.

Модель уровневой организации поведения человека как представителя пола позволяет непротиворечиво рассматривать общую закономерность возрастного формирования и ситуативную динамику полоролевого поведения, в которых взаимодействуют природное и социальное начала. В онто- и социогенезе данный вид поведения претерпевает смену механизмов своей реализации. Это означает, что общая закономерность замещения и поглощения биологического, а, следовательно, и тесно связанного с ним природно-психического качественно более высоким социально-психическим отчетливо проявляется в онтогенезе человека [15] и справедлива для формирования полоролевого поведения.

Декларируя биопсихосоциальное единство человека, психология исследует преимущественно сознание, поэтому такое измерение как маскулинность-феминность остается в некоем идеальном пространстве, лишенном носителя, наделенного индивидуальными конституциональными качествами. Не случайно Н.П. Дубинин и Ю.Г. Шевченко [16] отмечают, что с рождения «организм и среда начинают взаимодействовать по качественно новому гоминидному типу». Современные исследования подтверждают данный вывод [17–19].

В реализации сложноорганизованного поведения человека как представителя пола процесс половой аутоидентификации является тем «нервом», который обеспечивает обратную связь в системе, нацеленной на конечный результат. Поэтому система «поведение — половая аутоидентификация» играет ведущую роль в половой социализации. Существующие теории половой социализации отделяют поведение и идентификацию, определяя их в одних случаях как первичное, в других случаях как вторичное явление. Представляет интерес иная тенденция, в которой делается попытка максимально связать поведение и идентификацию. Предполагается, что в процессе половой социализации поведение и аутоидентификация изначально составляют два неразрывных процесса. На первых этапах, во внутриутробных условиях, их взаимодействие описывается в понятиях теории физиологических функциональных систем П.К. Анохина, [20]. Такой подход возможен при условии признания непрерывности аутоидентификации. Мы предполагаем правомерным рассматривать ранние сенсорно-двигательные «эмоциональные» реакции организма, появляющиеся в пренатальном периоде, как проявление ранней «протопатической» аутоидентификации.

U. Neisser [21] обозначает ее как экологическую самость, которая перцептивно дифференцируется от среды. Усложнение психической деятельности и формирование сознания выводит идентификационный процесс на психологический уровень. Причем более поздние уровни и соответственно формы идентификации будут включать в себя предшествующие уровни, в том числе протопатический (или экологический). Однако лишь формирующееся сознание и становление психологического уровня идентификации позволяет говорить о возможности начала идентификации человека как представителя пола. Активное взаимодействие субъекта со средой предполагает, что половая идентификация начинает формироваться на почве уже имеющихся алгоритмов относительно простых форм поведения. Ко времени, когда можно говорить о признаках половой идентификации, уже существует определенное отношение индивидуума к среде и к себе, а поведение, определяемое М-Ф-измерением, обладая непрерывностью и преемственностью, является одним из аспектов половой идентификации.

Сложность реальности несопоставима с любыми моделями, однако, предложенная структура полоролевого поведения, упрощая явления, вместе с тем расширяет понимание и возможность использования этих явлений. В существующих схемах дифференциации пола [22, 23] М-Ф-измерение восполняет связь, которая должна существовать между физикальными и социально-психологическими детерминантами пола и полоролевого поведения, создавая функциональный мостик между ними. Место М-Ф-измерения в предложенной модели организации поведения человека как представителя пола определяет и объясняет роль природных факторов в формировании полоролевого поведения. Развиваемая концепция, опираясь на современные научные данные, строится с позиций изначальной активности формирующегося субъекта по освоению полоролевой культуры человечества. Узловые моменты формирования человека как представителя пола приведены на рисунке 1 [6].

Необходимость уточнения некоторых понятий вызвана развитием научной методологии, в результате чего те же термины наполняются иным содержанием. На этом же основании не простым оказывается вопрос о соответствии терминологии, описывающей половую роль и полоролевое поведение, в отечественной и зарубежной литературе. Непосредственно с данной проблемой приходится сталкиваться в аналитических обзорах, которые посвящаются глобальным и разнообразным теоретическим проблемам пола и вместе с тем теряют свою информативность из-за нечеткости смыслов обильно используемых терминов. Поэтому далее делается попытка уточнить некоторые понятия, используемые в статье.

Половая роль — это совокупность социокультуральных атрибутов, которые служат субъекту для формирования своего поведения как представителя пола, обеспечивающего адаптацию в социуме.

Данное определение, акцентируя внимание на активной роли субъекта по освоению половой роли, от-

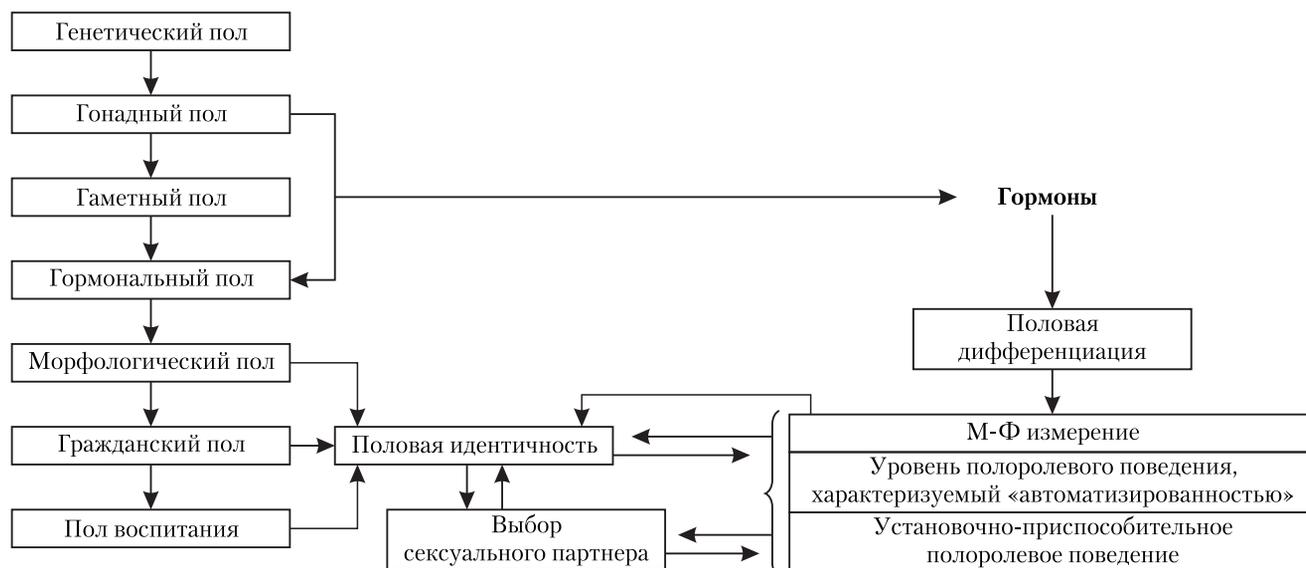


Рисунок. Схема дифференциации пола человека

личается от тех, которые опирались на концепцию «от социального к индивидуальному», и ограничивались утверждением того, что индивид должен усвоить и соответствовать модели половой роли, чтобы его признавали представителем того или другого пола. В действительности «внутреннее», на которое действует «внешнее» выступает не только в виде «условий» (по С.Л. Рубинштейну [24]), но и в виде факторов, причин индивидуального поведения (по В.М. Русалову [7]).

Понятие *полоролевой стереотип* можно рассматривать двояко: с точки зрения индивидуального поведения и с позиций стереотипов массового сознания. В первом случае полоролевой стереотип — это наиболее характерный и устойчивый стиль полоролевого поведения человека, соответствующий, согласно предложенной концепции организации полоролевого поведения, уровню «автоматизированного» полоролевого поведения. Его можно обозначить как стереотип индивидуального полоролевого поведения. Во втором случае полоролевой стереотип — это доминирующая в тех или иных слоях общества система половых ролей, взаимосвязанная со стереотипами массового сознания, которые отражаются на индивидуальных представлениях о реальных и идеальных половых ролях. Например, известное истории резкое социально-экономическое расслоение общества, подкрепляемое субкультуральными особенностями его представителей (высшие слои общества и «низы»), порождало разительные различия в феноменологии полоролевых стереотипов в различных сословиях, которые видоизменялись и сглаживались в процессе демократизации общественной жизни. Данные стереотипы представляют собой социокультуральные стереотипы полоролевого поведения.

Необходимо различать понятия *половая роль* и *полоролево поведение*, которые соотносятся как виртуальная модель и ее живое воплощение. Полоролево поведение это способ бытия человека как представителя пола. Оно имеет значение как социально-психологический код, обеспечивающий процесс коммуни-

кации и как знаковая характеристика, включенная в психологический процесс половой идентификации. Собственное полоролево поведение является предметом оценивания и сопоставления с идеальной моделью полоролевого поведения, с существующими социокультуральными стереотипами полоролевого поведения, а также с полоролевым поведением лиц, с которыми индивидум вступает в общение. Такое сопоставление происходит в рамках непрерывного процесса половой идентификации. В то же время полоролево поведение, подчиняясь общим закономерностям реализации поведенческих актов, развивается на основе природных предпосылок, которые воплощаются в такой функциональной системе психики как М-Ф-измерение. В силу сложной системной организации стиль полоролевого поведения сохраняет индивидуальную неповторимость.

Приобретая значение и наполняясь неповторимым индивидуальным смыслом, переживание своего существования как представителя пола или связанных с этим событий наиболее отчетливо проявляется в критические возрастные периоды (пубертатный, инволюционный) и в периоды социально-психологических перемен, связанные с реализацией установок человека как представителя пола (влюбленности и ухаживание, вступление в брак и брачные отношения, деторождение и др.). Кризисное переживание этих этапов создает предпосылки для дезадаптации и нервно-психической декомпенсации. Недооценка рассматриваемых факторов может существенно ослабить реабилитационные усилия при широком круге заболеваний.

Структура полоролевого конфликта. Традиционно полоролевой конфликт рассматривается как переживание реального или мнимого несоответствия своего полоролевого поведения референтным полоролевым образцам. При этом не учитывается значение самого полоролевого поведения, а конфликт рассматривается как проблема половой идентичности. Вместе с тем, чаще такой вариант имеет место при неуспешной реализации ожиданий, релевантных не только

психосексуальной сфере, но и установкам личности в целом. Это означает, что переживание полоролевого несоответствия вызывается неэффективностью поведения по достижению тех или иных целей, стоящих перед личностью, поведения, в котором полоролевым качествам придается решающее значение.

Предложенная модель уровневой организации полоролевого поведения позволяет по-новому подойти к анализу полоролевого конфликта.

Если рассматривать психологический конфликт, оставляя в стороне поведение, то в этом случае искусственно нарушается системное единство психической жизни человека и возникают существенные противоречия во взаимоотношениях между категориями. Это связано с неоднородностью, противоречивостью социально-психических проявлений человека, в том числе как представителя пола, которые имеют структурную организацию и неравномерную степень развития. Поэтому анализ полоролевого конфликта целесообразно проводить, сопоставляя его поведенческую и идентификационную составляющие. Кроме того необходимо учитывать социальный и социально-психологический контекст, а именно, то, что как мужчины, так и женщины в своих оценках отдают приоритет маскулинным качествам. Характеристика конфликта зависит от того, в каком периоде формирования полоролевого поведения начали действовать факторы деформирующие его, а также насколько комплексными и продолжительными были эти воздействия. Эти факторы можно разделить на внешние и внутренние. Среди первых наиболее значимые последствия имеют процессы обучения и научения в семье, а также возможность и качество общения в среде сверстников. Внутренние факторы системно обобщаются в базисных предпосылках полоролевого поведения, то есть в М-Ф-измерении, а также определяются состоянием психики. Так, например, рано начавшееся психическое заболевание может серьезно сказаться на полоролевом поведении, оставляя его несформированным. В иных случаях, когда психическое заболевание манифестирует в более зрелом возрасте, для преморбидного развития пациентов характерны признаки психосексуального диатеза, который, в частности, проявляется несогласованностью полоролевого поведения с половой идентичностью, что само по себе является источником и одновременно показателем полоролевого конфликта.

Психосексуальный диатез рассматривается как явление, в основе которого лежит конституциональная готовность к нарушению адаптации индивидуума в плане психосексуального функционирования и ее реализация.

Психосексуальный диатез характеризуется четырьмя специфическими признаками: 1) дисгармонией психосексуального развития в форме парциальной задержки или ускорения темпов психосексуального созревания; 2) нарушением последовательности развития, проявляющимся выпадением фаз и стадий психосексуального развития; 3) диссоциацией тех или иных векторов психосексуального развития; 4) дефицитностью психосексуальных проявлений.

При оценке сексуального здоровья (его психосексуальной составляющей) можно рассматривать в качестве признаков диатеза такие проявления, как акцентуации М-Ф-измерения, простые и сложные асинхронии психосексуального развития, несогласованность полоролевого поведения и половой идентичности, некоторые сексуальные предпочтения, «асексуальность». С одной стороны, эти состояния нельзя отнести к болезни, с другой стороны, они с клинической точки зрения занимают различные места в пространстве нормы — в том числе ее крайние варианты [25].

Психосексуальный диатез при определенных условиях во взаимодействии с факторами личности и факторами, определяющими степень психического здоровья, может приводить к сексуальным дисгармониям, к парафилиям, будет принимать участие в патогенезе психосоматических и психических [26–30] заболеваний.

Исходя из представлений о структурной организации полоролевого поведения, можно выделить 2 варианта формирования полоролевого конфликта, обусловленных неконгруэнтностью структурных уровней полоролевого поведения:

1) базисного уровня полоролевого поведения (М-Ф-измерения) и уровня «автоматизированного» полоролевого поведения;

2) уровня «автоматизированного» полоролевого поведения и уровня установочно-приспособительного полоролевого поведения.

Для первого варианта, предпосылки которого складываются до сформированности «автоматизированного» полоролевого поведения, имеют значение установки, вырабатываемые у ребенка (их соответствие или диссоциированность с М-Ф-измерением) — акценты на ценностях маскулинности или фемининности, стереотип системы полоролевого поведения в родительской семье; возможность общения со сверстниками и характер взаимоотношения с ними. Возникновение полоролевого конфликта по второму варианту, когда «автоматизированное» полоролево поведение уже сформировано, происходит в результате изменения жизненной ситуации, которая требует трансформации полоролевого поведения для сохранения баланса межличностных отношений.

Примером полоролевого конфликта первого варианта может служить следующая схема его развития. Молодой человек воспитывался в семье, в которой деспотически доминировал отец, мать занимала униженное положение. Отец, воспитывая сына, настойчиво внушал ценность мужских качеств и презрение к женским. Требовал от мальчика проявления «мужского» поведения. Вместе с тем ребенок отличался скрытой фемининной акцентуацией М-Ф-измерения и ему приходилось гиперкомпенсироваться в поведении, чтобы заслужить одобрение отца. «Автоматизированный» уровень полоролевого поведения формировался с включением механизмов гиперкомпенсации, что не способствовало его конгруэнтности с базисным уровнем полоролевого поведения, М-Ф-измерением. Сложившийся со временем стиль поведения от-

личался неустойчивостью проявлений: поведение несуте отпечаток гиперкомпенсации с проявлениями силы, грубости по отношению к женщине и, вызывающее межличностные конфликты, сменяется срывами и разочарованиями. Данный вид полоролевого поведения приводит к дисгармоничным взаимоотношениям с лицами противоположного пола. Адаптационные механизмы установочно-приспособительного уровня не срабатывают в силу сложившегося стиля поведения и глубоко интроецированной установки на гипермаскулинные ценности. В результате взаимоотношения с лицами противоположного пола у молодого человека не закрепляются, не углубляются и повторно распадаются. Именно с вопросом о невозможности создать устойчивые взаимоотношения с женщинами молодой человек обратился к нам. До проведения психотерапии осознания полоролевого конфликта в таких случаях обычно нет. Этот пример демонстрирует также относительную пластичность поведенческих структур. Возможность гиперкомпенсаторного поведения при скрытой кроссполовой акцентуации М-Ф-измерения была бы менее вероятна при явной акцентуации М-Ф-измерения. В последнем случае развитие могло пойти другим путем с проявлением иных психологических защит и поведенческих механизмов.

Для иллюстрации развития полоролевого конфликта по второму варианту рассмотрим следующую ситуацию. Факт психического заболевания одного из супругов или партнеров имеет существенные последствия для их отношений. В этом случае полоролевой конфликт возникает у пациента в связи с психиатрической стигматизацией и с изменением поведенческих, деятельностных характеристик, вызванных заболеванием.

Например, женщины с диагнозом шизофренического спектра, у которых согласовано полоролевое поведение с половой идентичностью, не ожидают изменений в отношениях с супругом из-за психиатрической этикетки. Ухудшение супружеских отношений из-за стигматизации прогнозируют пациентки, у которых несогласовано полоролевое поведение с половой идентичностью [28]. Полоролевой конфликт возникает на почве изменения, как правило, ослабления ее ролевой позиции в семье. Последнее сопровождается у женщин с маскулинной акцентуацией полоролевого поведения вторичной стигматизацией, стигматизацией «наделения» фемининными качествами, что порождает психологический конфликт. В данном случае полоролевой конфликт и переживания, связанные с ним, вызваны необходимостью перестраивать полоролевое поведение по причинам, лежащим за пределами психосексуальной сферы. Такой конфликт поддерживается преимущественно по двум механизмам:

1) вынужденно феминизированное полоролевое поведение противоречит половой идентичности (оно противоречит системе ценностей, негативно влияет на самооценку, меняет структуру межличностных отношений супругов);

2) в рамках поведенческого компонента возрастает адаптационное напряжение по поддержанию установочно-приспособительного феминизированного по-

лоролевого поведения, которое не соответствует сложившемуся «автоматизированному» полоролевому поведению более маскулинного характера (меняется поведенческий стереотип, а также стиль поведения и его направленность). Данный механизм показывает возможность развития полоролевого конфликта в связи с неконгруентностью структурных уровней полоролевого поведения.

Таким образом, причиной рассогласования между полоролевым поведением и релевантными ему установками могут быть диспозиции личности, по отношению к которым регулируемое поведение выступает не в качестве самоцели, а в качестве средства, инструмента. При недостаточности резервов совладания это может приводить к дезадаптации в форме полоролевого конфликта. Это означает, что акцентуации М-Ф-измерения и полоролевого поведения, межуровневая рассогласованность полоролевого поведения являются признаками психосексуального диатеза который может реализоваться в форме полоролевого конфликта.

Значение разработки проблемы психосексуального диатеза заключается не только в раскрытии факторов влияющих на бытие человека как представителя пола, но и в оценке данного явления как повышающего уязвимость при психических и психосоматических заболеваниях.

В связи со сложностью структуры полоролевого конфликта и разнообразием механизмов его развития интегративная психотерапия служит универсальным методом при коррекции рассматриваемых проблем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имелинский К.* Сексология и сексопатология / Пер. с польск. — М.: Медицина, 1986. — 424 с.
2. *Геодакян В.А.* Эволюционная логика функциональной асимметрии мозга // Доклады Академии наук. — 1992. — № 6. — С. 1327–1331.
3. *Ломов Б.Ф.* Методологические и теоретические проблемы психологии. — М.: Наука, 1984. — 446 с.
4. *Алексеев Б.Е.* Структурный анализ поведения человека как представителя пола // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева — 1999. — № 3. — С. 82–85.
5. *Алексеев Б.Е.* Об акцентуациях маскулинности-фемининности // Российский психиатрический журнал — 2002. — № 2. — С. 4–10.
6. *Алексеев Б.Е.* Полоролевое поведение и его акцентуации. — СПб.: Речь, 2006. — 144 с.
7. *Русалов В.М.* Теоретические проблемы построения специальной теории индивидуальности человека // Психологический журнал.—1986. — № 4—С. 23–35.
8. *Дорфман Л.Я.* Стили активности — методологические и теоретические предпосылки интегрального подхода // Стиль человека: психологический анализ. — М.: Смысл, 1998. — С. 34–51.
9. *Либин А.В.* Стиль человека — от изучения индивидуальных различий к анализу общепсихологиче-

- ских закономерностей // Мир индивидуально-сти. — Смоленск, 1996. — С.35–44.
10. *Lee Ellis*. Evidence of neuroandrogenic etiology of sex roles from a combined analysis of human, nonhuman primate and nonprimate mammalian studies // *J. Person. Individ. diff.* — 1986. — V. 7, № 4. — P. 519–552.
 11. *Брушлинский А.В.* Проблема субъекта в психологической науке. Статья 1-я // Психологический журнал. — 1991. — № 6. — С. 3–11.
 12. *Брушлинский А.В.* Проблема субъекта в психологической науке. Статья 2-я // Психологический журнал. — 1992. — № 6. — С. 3–12.
 13. *Лурия А.Р.* Итоги и перспективы нейропсихологических исследований // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 1971. — № 6. — С. 802–808.
 14. *Выготский Л.С.* Воображение и творчество в детском возрасте. Психологический очерк. — 2е изд. — М.: Просвещение, 1967. — 93 с.
 15. *Ковалев В.В.* Роль биологического и социального в происхождении, структуре и динамике психических заболеваний // Соотношение биологического и социального в человеке. — М., 1975. — С. 613–682.
 16. *Дубинин Н.П., Шевченко Ю.Г.* Некоторые вопросы биосоциальной природы человека. — М.: Наука, 1976. — 235 с.
 17. *Егорова М.С., Марютина Т.М.* Развитие как предмет психогенетики // Вопросы психологии. — 1992. — № 5–6. — С. 5–15.
 18. *Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л.* Психогенетика: учебник. — М.: Аспект-Пресс, 1999. — 447 с.
 19. *Равич-Щербо И.В., Радзиховский Л.А., Розин М.В.* Системно-деятельностный подход в психологии личности // Вопросы психологии. — 1988. — № 1. — С. 177–179.
 20. *Анохин П.К.* Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 447 с.
 21. *Neisser U.* Criteria for an ecological self // The self in infancy: theory and research. — Elsevier Science B.V., 1995. — P. 17–34.
 22. *Сексопатология*: Справочник / Под ред. Г.С. Васильченко. — М.: Медицина, 1990. — 576 с.
 23. *Money J.* Determinants of human sexual behavior // Comprehensive textbook of psychiatry. — Baltimore. — 1969. — 331 p.
 24. *Рубинштейн С.Л.* Проблемы общей психологии. — 2-е изд. — М.: Педагогика, 1976. — 416 с.
 25. *Алексеев Б.Е.* Нормы психосексуального развития в их мультивариантном измерении // Сексуальность, личность, качество жизни. XIII Клинические павловские чтения: Сб. научн. тр. — СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009. — С. 6–10.
 26. *Алексеев Б.Е.* Психосексуальная сфера больных эндогенными психозами: Дисс. на соискание уч. степени д.м.н. — СПб., 2001.
 27. *Алексеев Б.Е.* Роль психосексуальной сферы больных аффективными расстройствами в преодолении болезни // III Клинические павловские чтения: «Депрессия» / Под ред. А.В. Курпатов. — СПб.: Человек. — 2001. — С.31–34.
 28. *Алексеев Б.Е.* Роль психосексуальной сферы в структурировании стигмоуязвимости психиатрических пациентов // Конференция «Социальные и клинические проблемы сексологии и сексопатологии»: Материалы конференции, Москва, 29–30 мая 2003г. — М., 2003. — С. 11–13.
 29. *Alekseyev B. Ye.* Rehabilitative approach to psychosexual problems of the mentally ill // 8th European Regional Conference of Rehabilitation International. — Aachen (Germany), November 11–15, 2002. — Proceedings 8th ERC — RI: Networking in Practice. Aachen, 2002. — published on CD Rom, P. 557–560.
 30. *Алексеев Б.Е. Коновалова Е.М.* Полоролевые факторы терапевтической динамики совладающего поведения у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — № 1. — С. 5–11.

УДК 612.112:616.36 (470.2)

HLA-АНТИГЕНЫ I И II КЛАССА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

*А.Ю. Барановский, У.А. Мителглик, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко, А.С. Зубарева, Н.В. Семенов, *О.А. Герасимова*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, *ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», Санкт-Петербург, Россия

HLA-ANTIGENES CLASS I AND II IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES IN THE NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA

*A.Y. Baranovsky, U.A. Mitelglik, K.L. Raikhelson, N.V. Marchenko, A.S. Zubareva, N.V. Semenov, *O.A. Gerasimova*

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies,

*Russian Scientific Center of Radiology and Surgical technologies, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Предрасположенность индивидуума к развитию аутоиммунных заболеваний печени генетически детерминирована HLA-комплексом и выявление определенных его аллелей используется в качестве дополнительных диагностических критериев. HLA-типирование I и II класса проведено у 54 больных, из них 18 — с аутоиммунным гепатитом 1 типа (АИГ), 22 — с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), 14 — с перекрестным синдромом АИГ/ПБЦ. Группа контроля (100 человек) соответствовала популяционной выборке. Выявлено достоверное повышение частоты встречаемости следующих аллелей: при АИГ — A24(9), B27, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0201 и 0302, гаплотипа DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201; при ПБЦ — A30(19), DRB1*08 и 16(2), DQA1*0301 и 0401, DQB1*0302; при АИГ/ПБЦ — B35, DRB1*14(6), DQA1*0301, DQB1*0603. Также обнаружена протективная роль DRB1*11(5) в развитии ПБЦ. Результаты следует учитывать при диагностике заболеваний в данном регионе.

Ключевые слова: HLA I и II класса, генетическая предрасположенность, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунные заболевания печени.

Genetic susceptibility to autoimmune liver diseases is associated with HLA and determination some of its alleles is useful as the additional diagnostic criteria. HLA genotyping for class I and II was done in 54 patients (18 with autoimmune hepatitis type 1 (AIH), 22 with primary biliary cirrhosis (PBC), 14 with overlap syndrome of AIH and PBC) and 100 healthy controls. It was found significant increasing of such alleles frequency as A24(9), B27, DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0201 и 0302, haplotype DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 — for AIH; A30(19), DRB1*08 and 16(2), DQA1*0301 and 0401, DQB1*0302 — for PBC; B35, DRB1*14(6), DQA1*0301, DQB1*0603 — for AIH/PBC. Also protective role of DRB1*11(5) was revealed for PBC. These results should be considered in AIH and PBC diagnosis in that region.

Key words: HLA genes, genetic susceptibility, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, autoimmune liver diseases.

Введение. Главный комплекс гистосовместимости играет значимую роль в наличии генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП). В настоящее время в мировой литературе широко изучены и описаны наиболее характерные ассоциации HLA-антигенов I и II класса с данной группой заболеваний преимущественно для европейской и североамериканской популяций. Выявление некоторых аллелей является дополнительным критерием диагностики АИЗП, особенно аутоиммунного гепатита (АИГ). Для российской популяции, к сожалению, таких данных нет.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости HLA-антигенов I и II класса у пациентов с АИЗП, проживающих в Северо-Западном регионе России.

Материалы и методы. Были обследованы 54 больных с АИЗП, из них 18 — с аутоиммунным гепатитом

1 типа (АИГ), 22 — с первичным билиарным циррозом (ПБЦ), 14 — с перекрестным синдромом АИГ и ПБЦ (АИГ/ПБЦ). Диагноз АИЗП устанавливали на основании данных анамнеза, лабораторных и морфологических исследований. Группа контроля соответствовала популяционной выборке и составила 100 человек.

У всех обследуемых проводилось HLA-типирование I и II класса. HLA-антигены I класса определяли в стандартном двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте по Terasaki (лимфоциты из периферической крови выделяли по методу Bouum). Результаты реакции учитывали по количеству погибших прокрашенных лимфоцитов. Гены HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) типировали путем обратной дот-блот гибридизации продукта полимеразной цепной реакции (ПЦР) с панелью аллель-специфических олигонуклеотидных зондов, фиксированных на мембране. Применение нерадиоактивной метки (био-

тин) и хромогенного субстрата (3,3', 5,5'-тетраметилбензидин) позволило детектировать результаты гибридизации в ходе цветной ферментативной реакции. Данный метод обеспечил «низкоразрешающее» типирование HLA-DRB1 гена с точностью до «групповых специфичностей», или «групп аллелей», а также типирование генов HLA-DQA1, DQB1 на уровне «высокого разрешения» (с точностью до аллелей).

Для оценки выраженности взаимосвязи между антигеном или гаплотипом и заболеванием определяли частоту их встречаемости, а также показатель относительного риска (RR), рассчитанный по формуле Haldane – Woolf. Статистическую обработку результатов проводили методом χ -квадрат.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным североамериканских [1–3] и европейских источников [4, 5] среди HLA-антигенов I класса наиболее характерно наличие ассоциативной связи с антигеном B8 при АИГ и АИГ/ПБЦ, особенно в виде гаплотипа A1-B8. При этом при ПБЦ не отмечена взаимосвязь с HLA-антигенами I класса.

Согласно нашим данным о распределении HLA-антигенов I класса (табл. 1), A1 и B8 встречались с час-

по сравнению с контролем было недостоверно значимым. При перекрестном синдроме носительство данных антигенов наблюдалось только в форме гаплотипа A1-B8. Обнаруженное нами достоверное увеличение частоты антигена A24(9) при АИГ в сравнении с группой контроля (0,5000 против 0,1200, $p<0,01$) в литературе нам не встречалось. Среди больных ПБЦ и АИГ/ПБЦ частота выявления A24(9) сопоставима с показателями контрольной группы. Также отмечено выраженное увеличение частоты встречаемости антигена A30(19) при ПБЦ по сравнению с популяционным контролем (0,1818 против 0,0400, $RR=5,22$, $p<0,05$).

При исследовании антигенов HLA-B выявлено, что B27 встречался достоверно чаще при АИГ по сравнению с группой контроля (0,2778 против 0,0800, $p<0,05$). Полученные данные аналогичны выявленным в индийской популяции [6]. Частота B27 также увеличивалась при АИГ/ПБЦ (0,2143 против 0,0800 в популяции), в то время как у больных с ПБЦ этот антиген обнаружен не был. Кроме того, при перекрестном синдроме достоверно чаще встречался B35 (0,5000 против 0,19000 в группе контроля, $p<0,05$).

Таблица 1

Частота антигенов HLA I класса (A и B) у больных с аутоиммунными заболеваниями печени

Антигены	АИГ (n=18)		ПБЦ (n=22)		АИГ/ПБЦ (n=14)		Группа контроля (n=100)	
	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR
A1	0,2222 (4)	1,08	0,1818 (4)	0,85	0,1429 (2)	0,70	0,2200 (22)	—
A2	0,5000 (9)	0,79	0,4091 (9)	0,55	0,5714 (8)	1,03	0,5600 (56)	—
A3	0,1111 (2)	0,30	0,2273 (5)	0,61	0,5714 (8)	2,52	0,3400 (34)	—
A11	0 (0)	—	0,0455 (1)	0,74	0,1429 (2)	2,18	0,0800 (8)	—
A23(9)	0 (0)	—	0,0455 (1)	0,80	0,1429 (2)	4,29	0,0400 (4)	—
A24(9)	0,5000 (9)	7,08**	0,1818 (4)	1,72	0,0714 (1)	0,79	0,1200 (12)	—
A25(10)	0,1667 (3)	1,60	0,1364 (3)	1,28	0,2143 (3)	2,10	0,1200 (12)	—
A26(10)	0 (0)	—	0,1364 (3)	1,73	0,0714 (1)	1,07	0,0900 (9)	—
A29(19)	0 (0)	—	0,0909 (2)	3,4	0 (0)	—	0,0300 (3)	—
A30(19)	0,1111 (2)	3,25	0,1818 (4)	5,22*	0 (0)	—	0,0400 (4)	—
B7	0,2222 (4)	0,92	0,2273 (5)	0,94	0,1429 (2)	0,60	0,2500 (25)	—
B8	0,2778 (5)	2,64	0,0909 (2)	0,80	0,1429 (2)	1,30	0,1300 (13)	—
B13	0,2222 (4)	2,42	0,1818 (4)	1,90	0,0714 (1)	0,86	0,1100 (11)	—
B14	0 (0)	—	0,0455 (1)	1,94	0,0714 (1)	3,10	0,0300 (3)	—
B18	0,1111 (2)	0,78	0,1818 (4)	1,25	0,2143 (3)	1,56	0,1600 (16)	—
B27	0,2778 (5)	4,44*	0 (0)	—	0,2143 (3)	3,32	0,0800 (8)	—
B35	0,3333 (6)	2,17	0,2273 (5)	3,42	0,5000 (7)	4,18*	0,1900 (19)	—
B41	0 (0)	—	0,1364 (3)	3,85	0,0714 (1)	2,38	0,0400 (4)	—
B44(12)	0,2222 (4)	1,48	0,0455 (1)	0,33	0,0714 (1)	0,53	0,1700 (17)	—
B49(21)	0,0556 (1)	3,38	0 (0)	—	0,0714 (1)	4,38	0,0200 (2)	—
B57(17)	0 (0)	—	0,1364 (3)	3,12	0,1429 (2)	3,48	0,0500 (5)	—
B60(40)	0,0556 (1)	1,06	0,2273 (5)	3,92	0,0714 (1)	1,39	0,0700 (7)	—
A1-B8	0,2222 (4)	3,38	0,0455 (1)	0,76	0,1429 (2)	2,18	0,0800 (8)	—

Примечание: RR (relative risk) — относительный риск, * — достоверность различий (p) $<0,05$, ** — $p<0,01$; АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени.

тотой, сопоставимой с группой контроля, а увеличение частоты гаплотипа A1-B8 при АИГ и АИГ/ПБЦ

Принимая во внимание ведущую роль HLA-антигенов II класса в формировании генетической пред-

расположенности, наибольший интерес представляло изучение частоты встречаемости аллелей и групп аллелей локусов DR и DQ. Распределение групп аллелей HLA-DRB1 представлено в табл. 2.

0,2727 ($p < 0,05$) и 0,3571 ($p < 0,025$) соответственно. Хотелось бы отметить, что для других популяций не описано наличие ассоциации данной аллели с развитием АИЗП.

Таблица 2

Частота встречаемости групп аллелей DRB1

DRB1	АИГ (n=18)		ПБЦ (n=22)		АИГ/ПБЦ (n=14)		Группа контроля (n=100)	
	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR
01	0,2222 (4)	1,08	0,1364 (3)	0,63	0,2857 (4)	1,50	0,2200 (22)	—
03(17)	0,4444 (8)	3,18	0,1818 (4)	0,96	0,0714 (1)	0,44	0,2000 (20)	—
04	0,4444 (8)	4,15**	0,2727 (6)	2,01	0,3571 (5)	2,96	0,1600 (16)	—
07	0,2778 (5)	0,86	0,2727 (6)	0,83	0,2857 (4)	0,9	0,3200 (32)	—
08	0,0556 (1)	1,84	0,2273 (5)	6,74***	0,0714 (1)	2,38	0,0400 (4)	—
11(5)	0,2222 (4)	0,83	0,0455 (1)	0,19*	0,2143 (3)	0,81	0,2700 (27)	—
13(6)	0,0556 (1)	0,41	0,2273 (5)	1,94	0,2857 (4)	2,04	0,1700 (17)	—
14(6)	0 (0)	—	0,0455 (1)	4,63	0,1429 (2)	13,27*	0,0100 (1)	—
15(2)	0,1111 (2)	0,53	0,1364 (3)	0,63	0,2143 (3)	1,06	0,2200 (22)	—
16(2)	0,0556 (1)	2,39	0,2273 (5)	8,76***	0,0714 (1)	3,10	0,0300 (3)	—

Примечание: RR (relative risk) — относительный риск, * — достоверность различий ($p < 0,05$), ** — $p < 0,025$, *** — $p < 0,01$; АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени.

Следует отметить, что у жителей Северной Америки и ряда стран Европы среди групп аллелей HLA-DRB1 при всех АИЗП, особенно при АИГ, характерно носительство DR3 и DR4 [1, 4, 7]. При этом, например, в Италии [5] наблюдается преобладание DR3, особенно при АИГ, а в Центральной Америке и Японии — DR4 [1, 4, 8]. Частота выявления нами DRB1*03 у больных АИГ была сопоставима с популяционной выборкой, а при ПБЦ и перекрестном синдроме даже меньшей. При этом носительство DRB1*04 достоверно чаще отмечалось только при АИГ (0,4400 по сравнению с контролем 0,1600, $RR=4,15$, $p < 0,025$).

При ПБЦ нами обнаружена взаимосвязь с DRB1*08 и DRB1*16(2) (в обоих случаях частота встречаемости составила 0,2273, а у здоровых 0,0400 и 0,0300 соответственно ($p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [1, 4]. Кроме того, при этой нозологии выявлена достоверно значимая отрицательная ассоциация с группой аллелей DRB1*11(5) (частота 0,0453 против 0,2700 в группе контроля, $p < 0,05$), что подтверждается данными P. Invernizzi и соавт. [9]. Интересно, что P. Muratori и соавт. [5] отмечали протективную роль DRB1*11(5) с развитием АИГ.

При АИГ/ПБЦ обращает на себя внимание не только достоверное увеличение частоты DRB1*14(6) (0,1429 против 0,0100 в группе контроля, $p < 0,05$), но и наиболее высокий уровень RR (13,27).

При анализе распределения аллелей локусов DQA1 и DQB1 (таблица 3) установлено, что аллель DQA1*0301 достоверно чаще выявлялась во всех группах АИЗП. Наиболее высокая частота встречаемости данной аллели была при АИГ (0,5000 по сравнению с популяционным контролем 0,0900, $p < 0,001$, $RR=9,63$). При ПБЦ и АИГ/ПБЦ она составила

Согласно зарубежным источникам, при АИГ характерно наличие взаимосвязи с аллелями DQA1*0501 и DQB1*0201, особенно при их сочетании [1, 4]. В нашем исследовании аллель DQB1*0201 достоверно чаще выявлялась при моноварианте АИГ, обеспечивая риск развития заболевания 5,16 по сравнению с группой контроля, а DQA1*0501 встречалась незначительно чаще, чем в популяции. Однако гаплотип DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 определялся достоверно чаще ($p < 0,025$) при АИГ (0,3889 по сравнению с контролем 0,0900, $RR=6,28$).

Помимо этого у больных ПБЦ достоверно чаще выявлялась аллель DQA1*0401 по сравнению со здоровыми (0,2273 и 0,0600 соответственно, $p < 0,05$), что совпадает с данными, приводимыми У. Лейшнером [4].

Частота DQB1*0301 была резко повышена как при ПБЦ, так и при АИГ по сравнению с контролем (соответственно 0,2778 и 0,3182 против 0,4000, $p < 0,01$). Кроме того, отмечается выраженная ассоциативная связь аллели DQB1*0603 с АИГ/ПБЦ ($RR=11,94$).

Таким образом, все обследованные группы имеют значительные генетические отличия. Нами выявлен ряд ассоциаций с HLA-антигенами, не описанными для других популяций. Так, наряду с хорошо известными для АИГ антигенами (B27, DRB1*04, гаплотипом DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201) нами выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости A24(9), DQA1*0301, DQB1*0302. При ПБЦ, помимо широко изученных групп аллелей (DRB1*08, DR16(2), отмечено повышение частоты A30(19), DQA1*0301 и *0401, DQB1*0302. Также выявлено, что DR11(5) играет протективную роль для данного заболевания. При АИГ/ПБЦ наблюдалось увеличение частоты B35, DR14(6), DQA1*0301, DQB1*0603, не описанное ранее.

Заключение. Больные с аутоиммунными заболеваниями печени, проживающие в Северо-Западном ре-

Частота встречаемости аллелей локусов DQA1 и DQB1

	АИГ (n=18)		ПБЦ (n=22)		АИГ/ПБЦ (n=14)		Группа контроля (n=100)	
	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR	частота (абс.)	RR
DQA1								
0101	0,2222 (4)	2,67	0,0909 (2)	1,05	0,2857 (4)	3,69	0,1000 (10)	—
0102	0,1667 (3)	0,52	0,3182 (7)	1,12	0,2143 (3)	0,70	0,3000 (30)	—
10103	0 (0)	1,94	0,1364 (3)	1,27	0,2857 (4)	3,03	0,1200 (12)	—
0201	0,2778 (5)	1,94	0,3182 (7)	2,31	0,2857 (4)	2,04	0,1700 (17)	—
0301	0,5000 (9)	9,63***	0,2727 (6)	4,91*	0,3571 (5)	5,58*	0,0900 (9)	—
0401	0,1111 (2)	2,20	0,2273 (5)	4,57*	1,62	0,0714 (1)	0,0600 (6)	—
0501	0,5555 (10)	2,60	0,3636 (8)	1,24	0,2143 (3)	0,64	0,3200 (32)	—
DQB1								
0201	0,5555 (10)	5,16*	0,4091 (9)	2,94	0,1429 (2)	0,84	1,1900 (19)	—
0301	0,4444 (8)	3,38	0,1818 (4)	1,02	0,2857 (4)	1,79	0,1900 (19)	—
0302	0,2778 (5)	8,74**	0,3182 (7)	10,38**	0,2143 (3)	6,53	0,0400 (4)	—
0303	0 (0)	—	0,1364 (3)	2,24	0,2143 (3)	3,79	0,0700 (7)	—
0402	0,0556 (1)	0,74	0,2273 (5)	2,71	0,0714 (1)	0,96	0,1000 (10)	—
0501	0,2222 (4)	1,30	0,0909 (2)	0,51	0,2857 (4)	1,79	0,1900 (19)	—
0502	0 (0)	—	0,2273 (5)	2,70	0 (0)	—	0,0900 (9)	—
0503	0 (0)	—	0 (0)	—	0,1429 (2)	3,47	0,0500 (5)	—
0602	0,1667 (3)	0,79	0,1364 (3)	0,63	0,2143 (3)	1,06	0,2200 (22)	—
0603	0 (0)	—	0,1364 (3)	5,00	0,2857 (4)	11,94**	0,0300 (3)	—

Примечание: RR (relative risk) — относительный риск, * — достоверность различий (p)<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001; АИГ — аутоиммунный гепатит; ПБЦ — первичный билиарный цирроз печени.

гионе, имеют определенные отличия в HLA-маркерах I и II класса от описанных в мировой литературе, что следует учитывать при использовании их в качестве дополнительных диагностических критериев АИГ и ПБЦ в Северо-Западном регионе России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Czaja A. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis // *Hepatology*. — 2008. — V. 48. — № 5. — P. 1540–1548.
2. Czaja A., Kruger M., Santrach P. Genetic distinctions between types 1 and 2 autoimmune hepatitis. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — V. 92. — P. 2197–2200.
3. Bittencourt P., Goldberg A., Cancado E. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — V. 94. — P. 1906–1913.
4. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром — Москва: Анахарсис, 2005. — 176 с.
5. Muratori P., Czaja A., Muratori L. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. // *World J. Gastroenterol.* 2005. — V. 11. — № 12. — P. 1862–1866.
6. Amarapurkar D.N. HLA genotyping in type-I autoimmune hepatitis in Western India. // *J. Assoc. Physicians India*. — 2003. — V.51. — P.967–969.
7. Beuers U., Rust C. Overlap syndromes // *Semin. Liver Dis.* — 2005. — V. 25. — № 3. — P. 311–320.
8. Mullarkey M., Stevens A., McDonnell. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. // *Tissue antigen*. — 2005. — V. 65. — P. 199–205.
9. Invernizzi P., Battezzati P. Crosignani. HLA polymorphisms in Italian patients with primary biliary cirrhosis. // *J. Hepatol.* — 2003. — V. 38. — P. 401–406.

УДК 612.017:615.37

НАРУШЕНИЯ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПОНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

¹Н.В. Шабашова, Д.А. Кузьмина, ¹Е.В. Фролова, ²М.Л. Симбарская, ¹А.Е. Учеваткина, ¹Л.В. Филиппова,
¹А.К. Мирзабалаева

¹НИИ медицинской микологии им. П.Н. Кашкина ГОУ ДПО СПбМАПО, Россия

²Санкт-Петербургская многопрофильная клиника им. Н.И. Пирогова, Россия

DISORDERS OF LOCAL IMMUNITY AND GEPOON'S IMMUNOTHERAPY AT THE CHRONIC INFLAMMATION OF MUCOSA DIFFERENT LOCALISATION

¹N.V. Shabashova, ¹D.A. Kuz'mina, ¹E.V. Frolova, ²M.L. Simbarskaya, ¹A.E. Uchevatkina, ¹L.V. Filippova,
¹A.K. Mirzabalaeva

¹Kashkin Research Institute of Medical Mycology, SPbMAPS, Russia

²Pirogov's clinic, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г

Сопоставлен локальный синтез про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента, антимикробных пептидов и микробиоценоз у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом и у подростков с хроническим гастродуоденитом и кариесом. При хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините увеличивалась продукция антимикробных пептидов, но были выявлены локальный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и дефект синтеза TGF- β . При кариесе у подростков с хроническим гастродуоденитом увеличение в полости рта количества и видов условно-патогенных микроорганизмов клинически не сопровождалось воспалительной реакцией при высоком образовании HNP 1-3, LL-37 и IL-8. Локальный иммуномодулятор гепон улучшал клиническое состояние больных и активировал местную защиту слизистых оболочек женской половой сферы и ротовой полости.

Ключевые слова: слизистая оболочка, местный иммунитет, цитокины, хроническое воспаление.

The local synthesis of pro- and antiinflammatory cytokines, components of the complement system, antimicrobial peptides and microbiocaeosis in women with chronic recurrent vulvovaginal candidiasis and in adolescents with chronic gastroduodenitis and dental caries have been compared. The production of antimicrobial peptides in chronic recurrent vulvovaginal candidiasis was increased and local imbalance of pro- and antiinflammatory cytokines with TGF- β synthesis defect were obtained. The increase of the number and species of opportunistic organisms in oral cavity of adolescents with caries and chronic gastroduodenitis with a high education HNP 1-3, LL-37 and IL-8 were not accompanied by clinical inflammatory reaction. The local immunomodulator Gepon improved the clinical condition of patients and activated the local defense of the woman genital tract mucosa and oral cavity

Key words: mucosa, local immunity, cytokines, chronic inflammation.

Известно, что слизистые оболочки являются не только местом постоянного контакта с микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, но и важнейшей частью внутриэпителиальной иммунной системы, в которой представлены все необходимые участники врожденного и адаптивного иммунитета [1–4]. Более десяти лет мы проводим изучение местного иммунитета по показателям локального синтеза цитокинов при вагинитах и при различных видах патологии полости рта [5–7]. Целью настоящего исследования было изучение реакции местного иммунитета (синтез различных растворимых факторов) при хронических воспалительных процессах различной локализации и этиологии, а также оценка влияния местной иммунотерапии препаратом гепон на эти процессы.

Материалы и методы. Обследованы 22 пациентки с хроническим рецидивирующим кандидозным вульво-

вагинитом (ХРКВ) в возрасте 23–45 лет (средний возраст $29,9 \pm 9,3$ года) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 12 лет и частотой рецидивов от 4 до 12 в год. Диагноз был установлен на основании анамнестических, клинических и лабораторных данных в соответствии с методическими рекомендациями [8]. У 68% больных ХРКВ выявлены гормональные дисфункции, фоновая генитальная и у 52% — экстрагенитальная патология. В 32% случаев причин рецидива ХРКВ установить не удавалось. В контрольную группу были включены 18 практически здоровых женщин аналогичного возраста, не имевших гинекологической, эндокринной и выраженной соматической патологии. Больные были обследованы в фазе обострения, до и после лечения. Лечение проводили системным антимикотиком флуконазолом (по 150 мг сутки, двукратно, с интервалом 72 часа). После антимикотического лечения дополнительно применяли иммуномодулятор гепон 0,002 г («Имма-

фарма», Россия) согласно рекомендациям производителя (3 орошения влагилица 0,04% раствором с интервалом в три дня). До и через месяц после лечения проводили микробиологический анализ, орошением влагилица 5 мл стерильного физиологического раствора собирали вагинальные смывы. Образцы центрифугировали, надосадочную жидкость отбирали и замораживали при температуре -20°C до выполнения иммунологического исследования.

Для сравнения были проведены исследования локального иммунитета у 130 подростков с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и кариесом зубов разной степени интенсивности без явных воспалительных процессов слизистой оболочки полости рта (основная группа). Все пациенты были без системных иммунодефицитов и не получали в последний месяц антимикробной, иммунодепрессивной, иммуномодулирующей и кислотоингибирующей терапии, а также лечения на бреккет-системе. Контрольную группу составили 30 здоровых подростков того же возраста (12–15 лет). В обеих группах после осмотра стоматологом забирали для исследования ротовую жидкость из зубодесневой борозды. Затем полость рта пациентов основной группы обрабатывали гепоном в рекомендуемой дозе 1 мг в 5 мл физиологического раствора за 1 час до завтрака через 2–3 дня трехкратно. Через 21 день материал забирали повторно. Во всех пробах ротовой жидкости проводили микробиологический анализ с параллельным исследованием антилизоцимной активности микробиоты [9]. До проведения иммунологического исследования пробы замораживали.

В собранных биосубстратах методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни различных цитокинов: интерферона гамма (IFN- γ), интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-8 и IL-10, C5a-компо-

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0) с использованием критерия достоверности Стьюдента (t), различия считали достоверными при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение. При оценке контрольных групп, как в вагинальных смывах здоровых женщин, так и в ротовой жидкости здоровых подростков выявлены соизмеримые уровни LL-37, HNP 1–3 и IL-8 ($p > 0,05$) (рис. 1 А, С, рис. 2). В вагинальных смывах здоровых женщин зарегистрированы умеренные уровни C5a, провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN- γ , противовоспалительного IL-10 и значительные количества TGF- β , вырабатываемого Т-регуляторными клетками (T reg) (рис. 1 А, В, С).

При обострении ХПКВ в вагинальных смывах достоверно ($p < 0,05$) повышались уровни IL-1 β , IL-8 и HNP1-3, отмечена выраженная тенденция к увеличению содержания C5a и LL-37, мало изменялся уровень IL-10 и достоверно снижался синтез TGF- β ($p < 0,05$) (рис. 1 А, В, С). Следовательно, при обострении хронического воспаления слизистой оболочки влагилица имеется дисбаланс синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов по сравнению со здоровыми женщинами

По окончании антимикотического лечения у 89% пациенток исчезали субъективные и объективные признаки заболевания. У 8% были обнаружены *C. albicans* и *C. glabrata* с низкой степенью колонизации при умеренной бактериальной нагрузке. При этом наблюдали тенденцию к усилению синтеза IFN- γ и IL-10 и снижению уровня LL-37 и C5a. Достоверно снизились уровни IL-1 β , IL-8 и HNP1-3 ($p < 0,05$). Выработка TGF- β мало отличалась от таковой в период обострения и была достоверно ниже, чем в контроле

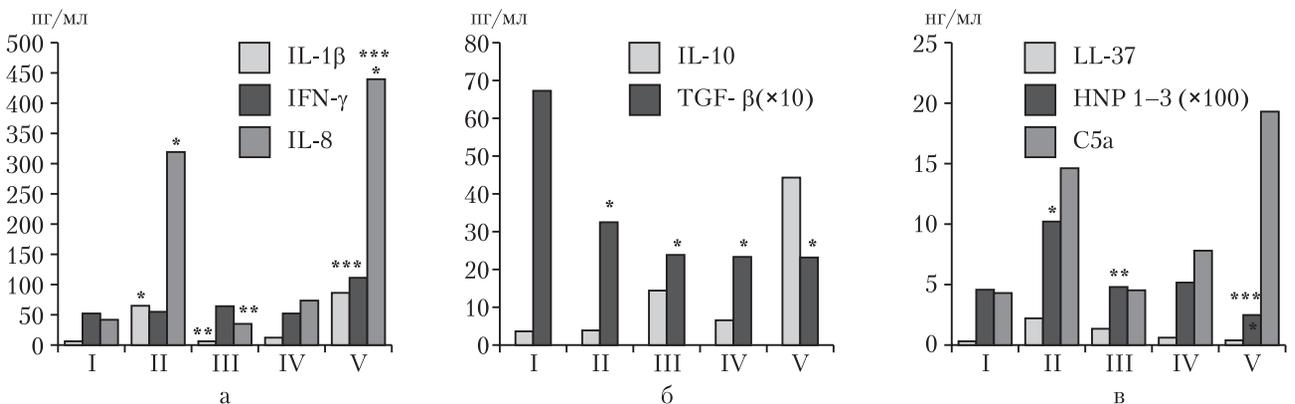


Рис. 1. Изменения показателей местной иммунореактивности у женщин с ХПКВ: а – факторы микробицидности; б – провоспалительные цитокины; в – противовоспалительные цитокины. I – контроль, II – до стандартного лечения, III – после стандартного лечения, IV – до лечения гепоном, V – после лечения гепоном.

Примечания: * – достоверное отличие значений у больных ХПКВ от контроля ($p < 0,05$); ** – достоверное различие между значениями у больных ХПКВ до и после стандартной терапии ($p < 0,05$); *** – достоверное различие между значениями у больных ХПКВ до и после терапии гепоном ($p < 0,05$).

нента комплемента (ООО «Цитокин», Россия), трансформирующего фактора роста (TGF- β) (Bender Medsystems, Австрия), антимикробных пептидов: дефензинов HNP 1–3 и кателицидина LL-37 (Nycoult Biotechnology, Дания).

($p < 0,05$) (рис. 1 а, б, в). Следовательно, дисбаланс между про- и противовоспалительными механизмами после этиотропного лечения сохранялся.

При повторном обследовании пациенток с ХПКВ через 21 день после этиотропной терапии сохранялся

низкий уровень синтеза TGF- β ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и имелась тенденция к снижению IFN- γ и IL-10 (рис. 1, А, В, С). После лечения гепоном у этих больных достоверно увеличился синтез IFN- γ и IL-8 по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$), не изменился синтез TGF- β и уровень LL-37, снизилось содержание HNP1-3 ($p < 0,05$), наметилась тенденция к увеличению IL-10 и С5а. Следовательно, дисбаланс между про- и противовоспалительными факторами, как и после стандартного лечения сохранялся, хотя имел другие проявления. Наиболее существенным отклонением на всех сроках обследования больных ХРКВ было снижение синтеза TGF- β . Тем не менее, у пациенток, получавших гепон, период ремиссии удлинялся в 2–3 раза и достигал 1,5 лет.

Поскольку у подростков с кариозной болезнью клинически мягкие ткани не имели признаков воспаления, нами были исследованы только такие гуморальные факторы врожденного иммунитета как LL-37, HNP1-3 и один из наиболее значимых цитокинов, характеризующий хронический воспалительный процесс – IL-8.

Установлено, что уровень HNP1-3 не различался у подростков с кариесом и здоровых ($p > 0,05$), а при декомпенсированной форме кариеса имелась тенденция и повышению уровня LL-37, источником которого, помимо нейтрофильных гранулоцитов, могут быть клетки сквамозного эпителия ротовой полости, субпопуляции лимфоцитов и макрофагов [10]. При обеих формах кариеса в ротовой жидкости определяли достоверное увеличение содержания провоспалительного цитокина и хемоаттрактанта IL-8 ($p < 0,05$) (рис. 2).

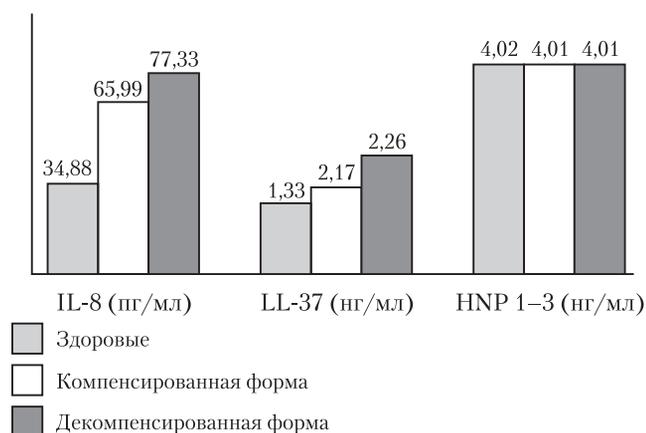


Рис. 2. Иммунологические показатели у детей с кариесом

У подростков с кариесом изменилась структура биоценоза ротовой полости: увеличилось наличие *S. aureus* (43,7%) при компенсированной и 58,4% при декомпенсированной форме, у 13,5% с компенсированной и 18,4% с декомпенсированной формой был обнаружен *S. haemolyticus*. Уменьшилось доминирование *Streptococcus* (у 51,2% и 46,4% соответственно), за счет снижения *S. salivarius*, а также лактобактерий, но увеличилось выделение *S. mutans*, в доминирующую группу микроорганизмов перешли дрожжеподобные грибы рода *Candida* и семейство *Enterobacteriaceae*.

Выделены достаточно патогенные микроорганизмы кишечной группы *E. coli*, *K. ozaene*, *E. faecalis*. Изменения микробиоценоза были сходными при обеих формах кариеса, но более выражены при декомпенсированной, и сопровождалась нарастанием антилизоцимной активности микробиоты (рис. 3). При этом самой высокой антилизоцимной активностью обладала штаммы *S. aureus* и грибов рода *Candida*.

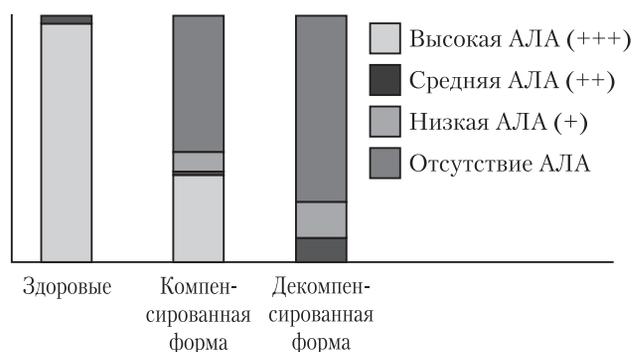


Рис. 3. Показатели антилизоцимной активности *S. aureus* в зависимости от степени интенсивности кариеса

После монотерапии гепоном у больных с кариесом ослабла выраженность клинических симптомов ХГД и изменился состав микробиоты полости рта: увеличилось количество нормобионтов, уменьшилось количество условно-патогенных микроорганизмов, исчезла несвойственная данному биотопу кишечная микрофлора (рис. 4). Одновременно снизилась антилизоцимная активность у всех микроорганизмов, выделенных из ротовой полости (таблица). Параллельно резко возрос уровень кателицидина LL-37 ($p < 0,01$), умеренно повысился уровень дефензинов, достоверно снизилось содержание IL-8 ($p < 0,05$) (рис. 5). Таким образом, применение гепона у подростков с ХГД и кариесом зубов улучшало клиническое состояние, активность противомикробной защиты и структуру микробиоценоза ротовой полости при снижении синтеза провоспалительного цитокина IL-8.

Известно, что в слизистых оболочках любой локализации, несмотря на различия в строении, имеются все необходимые участники иммунного ответа, и поддерживается баланс между микробиотой и локальным иммунным ответом без развития патологического воспалительного процесса [1, 4, 7, 11]. В этом процессе участвуют, прежде всего, эпителиальные клетки, которые экспрессируют различные, в том числе и паттерн-распознающие рецепторы [11]. Эпителиальные клетки способны оказывать непосредственный микробицидный, например, кандидацидный эффект, презентировать антигены и регулировать функции внутриэпителиальных лимфоцитов, постоянно вырабатывая в невысоких концентрациях разнообразные цитокины, хемокины и антимикробные пептиды [1, 4, 12]. Среди внутриэпителиальных лимфоцитов постоянно присутствуют gdT лимфоциты и индуцируются адаптивные Трег клетки [11], продуцирующие IL-10 и TGF- β , которые подавляют активность иммунцитов и воспаление. Эпителиоциты, ма-

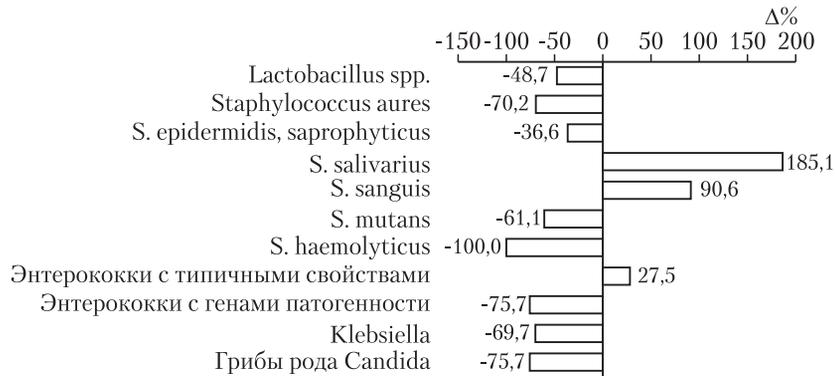


Рис. 4. Изменение состава микрофлоры полости рта у детей с декомпенсированной формой кариеса до и после проведенного лечения (в % от исходного уровня)

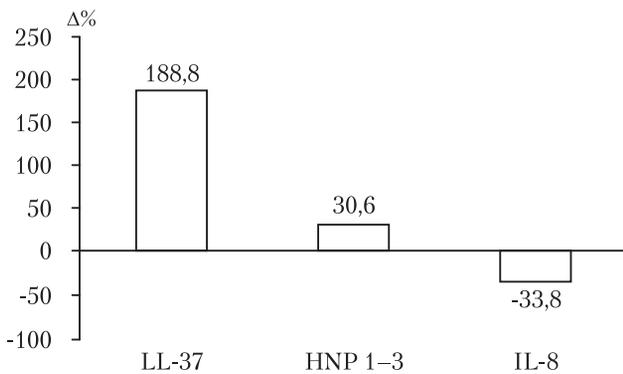


Рис. 5. Изменение иммунологических показателей слизистой оболочки полости рта (в % относительно исходного уровня)

телиальная иммунная система клеток слизистой оболочки способна поддерживать определенный баланс между про- и противовоспалительными факторами с микробиотой без развития патологического воспаления. Предполагается, что этот местный баланс должен изменяться при инфицировании и воспалении.

В настоящем исследовании мы провели сравнение локального синтеза антимикробных пептидов, про- и противовоспалительных цитокинов, компонентов системы комплемента и микробиоценоза у женщин с ХРКВ и у подростков с ХГД и кариесом без явных воспалительных процессов в слизистой оболочке полости рта. В последней группе мы предполагали большее воздействие на местную иммунореактивность обширной микробиоты полости рта, влияние воспали-

Таблица

Характеристика микрофлоры полости рта до и после лечения гепоном

Микро-организмы	Патология ЖКТ и полости рта n=130			
	До лечения		После лечения	
	Аэробы и факультативные анаэробы			
	% среди всех микроорганизмов в полости рта	антилизоцимная активность Мк/мл	% среди всех микроорганизмов в полости рта	антилизоцимная активность Мк/мл
Гр + палочки	13,9	1	6,6	0
Гр + кокки	74,4	4	33,3	3
Гр – палочки	6,9	10	4,7	7
Гр – кокки	72,0	12	46,6	8
	Анаэробы			
Гр + палочки	60,5	0	46,6	0
Гр + кокки	30,2	2	6,6	1
Гр – палочки	2,3	15	1,3	12
Грибы	16,3	1	4,5	0

крофаги и дендритные клетки, в норме постоянно вырабатывают компоненты системы комплемента, активирующие фагоцитоз микроорганизмов и/или их непосредственный лизис [4]. Нейтрофильные фагоциты, всегда присутствующие в некотором количестве в экскретах и внутри эпителия, также оказывают микробицидный эффект, выделяя антимикробные пептиды (дефензины, кателицидины) и другие бактерицидные вещества [10, 11]. Следовательно, внутриэпи-

тельных процессов в других отделах ЖКТ и другой гормональный фон. Однако оказалось, что клетки здоровой слизистой оболочки обеих локализаций вырабатывают HNP1-3, LL-37 и IL-8, чем, по-видимому, поддерживают микробиоту в состоянии толерантности без развития клинически значимого воспаления, несмотря на различия в составе и количестве микроорганизмов.

У больных ХГД с кариесом в зависимости от тяжести усиливалось образование LL-37 и хемоаттрактанта

IL-8. Это характерно и для обострения хронического воспаления слизистой оболочки влагаллица, хотя у женщин значительно возросло содержание HNP1-3. По-видимому, при кариесе слизистая оболочка полости рта способна достаточно активно сопротивляться повышенному содержанию и измененному составу микробиоты, ее усиленной агрессии. Об этом свидетельствует возросшая антилизоцимная активность микроорганизмов на фоне повышения уровней LL-37 и IL-8 (см. рис. 3, 4), вырабатываемых клетками врожденной защиты. Тем не менее, выявленные изменения позволяют считать данную ситуацию пороговой в отношении возможности развития воспаления слизистой оболочки у пациентов с декомпенсированной формой кариеса. Однако уровень HNP1-3 в ротовой жидкости у здоровых и больных с кариесом не различается, несмотря на различия в микробиоте. По-видимому, нейтрофильные гранулоциты слизистой оболочки полости рта, контактирующие со значительным и часто изменяющимся биоценозом, постоянно выделяют дефензины в большем количестве. Клетки слизистой оболочки влагаллица усиливают образование антимикробных пептидов при обострении воспаления, когда увеличивается число и меняется спектр микробиоты.

При обострении ХРКВ значительно возрастает синтез провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанта C5a и снижается содержание противовоспалительного TGF- β без увеличения уровня IFN- γ (см. рис. 1 а, б, в), что свидетельствует об отсутствии активации ответа Т-хелперов 1 типа, который считается защитным при инфицировании грибами рода *Candida* [4, 11]. Эти изменения могут замедлять элиминацию условно-патогенных микроорганизмов, реализацию воспаления и поддерживать хроническое течение заболевания.

Лечение гепоном по-разному влияет на местную иммунореактивность слизистой оболочки полости рта и влагаллица. У подростков с ХГД и кариесом активация клеток внутриэпителиальной иммунной системы гепоном привела к усилению синтеза антимикробных пептидов, особенно LL-37, которые, вероятнее всего, и оказали основное противомикробное действие (см. рис. 5). Наше предположение подтверждается снижением уровня IL-8 и наличием обратной корреляции между уровнями IL-8 и LL-37. Изначально повышенное содержание IL-8 у этих больных могло способствовать привлечению и бактерицидному эффекту нейтрофильных гранулоцитов, достаточному для предотвращения патогенного эффекта изменившегося микробиоценоза. Одновременное снижение антилизоцимной активности у всех микроорганизмов, выделенных из ротовой полости, также указывает на активацию механизмов противомикробной и противогрибковой защиты (см. таблицу). Эти результаты подтверждаются улучшением клинического состояния подростков, что в целом свидетельствует об эффективности гепона при санации хронического очага инфекции в ротовой полости.

У женщин с ХРКВ после применения гепона усиливался синтез IL-8 и C5a-компонента комплемента, что может свидетельствовать об активации бактери-

цидной функции клеток слизистой оболочки влагаллица и обеспечивать снижение клинической симптоматики в условиях слабой индукции TGF- β , действующего противовоспалительно. Известно, что гепон влияет и на другие клетки врожденного иммунитета [13]. За счет этого пролонгируется его иммунологический и клинический эффект. Достоверно повышался синтез IFN- γ , что указывает на активацию защитного от грибов ответа с преобладанием Т-хелперов 1 типа. Все это, возможно, способствовало удлинению периода ремиссии до 1,5 лет у пациенток, получавших гепон. Однако синтез TGF- β остался сниженным, это мы рассматриваем как один из важных признаков местного дисбаланса регуляторных цитокинов, обуславливающих развитие хронического воспаления влагаллица.

Выводы

1. Слизистые оболочки различной локализации (женские половые пути и ротовая полость) у здоровых людей вне зависимости от присутствующей микробиоты синтезируют значительные количества антимикробных пептидов дефензинов HNP 1-3, умеренные — кателицидина LL-37, а также хемоаттрактанта IL-8.

2. При хроническом рецидивирующем кандидозном вульвовагините имеют место локальный дисбаланс цитокинов со снижением синтеза противовоспалительного TGF- β и увеличение образования антимикробных пептидов клетками внутриэпителиальной иммунной системы

3. При отсутствии выраженной воспалительной реакции у подростков с хроническим гастродуоденитом и кариесом в слизистой оболочке полости рта выявлено увеличение количества и видов условно-патогенных микроорганизмов, обладающих повышенной антилизоцимной активностью, при высоком образовании дефензинов HNP 1-3, кателицидина LL-37 и IL-8.

4. Иммуномодулятор гепон улучшает клиническое состояние больных, активизирует местную защиту слизистых оболочек женской половой сферы и ротовой полости и может быть использован в лечении этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Взаимодействие эпителиальных и лимфоидных клеток барьерных тканей в норме и при патологии // Совр. пробл. аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр/ 4 Конгресса Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. – М., ВИНТИ РАН, 2001. – Т.1. – С. 261–298.
2. Щербак В.А., Кузник Б.Н., Витковский Ю.А. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 342–346.
3. Tao R., Jurevic R.J., Coulton K.K., Tsutsui M.T. et al. Salivary antimicrobial peptide expression and dental caries experience in children // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2005. – Vol.49, № 9. – P. 3883–3888.

4. Cassone A., De Bernardis F., Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention (minireview) // *Infection and immunity*. – 2007. – Vol. 75. – P. 4675–4686.
5. Шабашова Н.В., Мирзабалаева А.К., Фролова Е.В. и др. Факторы местной иммунореактивности у женщин с хроническим рецидивирующим кандидозом гениталий // *Проблемы медицинской микологии*. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 19–22.
6. Шабашова Н.В., Михайлова Е.С., Фролова Е.В., и др. Спектр цитокинов в слюне больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов // *Аллергология и иммунология*. – 2006. – Т. 7, №3. – С.246–247.
7. Шабашова Н.В., Михайлова Е.С., Фролова Е.В. Состояние иммунореактивности у пациентов с протезными конструкциями в полости рта (обзор литературы) // *Медлайн*. – 2006. – № 2–3 (186). – С.48 – 56.
8. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога (учебное пособие) – СПб. – 2008. – 46 с.
9. Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Мальшкин А.П., Немцева Н.В. Метод определения антилизоцимной активности микроорганизмов // *Журнал микробиол.* –1984. – № 2. – С. 27–28.
10. Izadpanah A., Gallo R.L. Antimicrobial peptides // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – №52. – P. 381–390.
11. Romani L. Cell mediated to fungi: a reassessment // *Med. Mycology*. – 2008. – Vol. 46, №9. – P. 515–529.
12. Шабашова Н.В. Иммунодефициты при хроническом кандидозе слизистых оболочек // *Проблемы медицинской микологии*. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 3–10
13. Михайлова Е.С., Цимбалстов А.В., Шабашова Н.В., Фролова Е.В. Эффективность монотерапии больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов иммуномодулятором «Гепон» // *Институт стоматологии*. – 2006. – № 1. – С. 1–6.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ИЛ-10 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

IL-10 REGULATORY DISTURBANCES IN ACUTE CORONARY SYNDROME

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© В.И. Шальнев, В.И. Мазуров, 2010 г.

Изучены содержание и динамические изменения концентрации интерлейкина-10 в плазме периферической крови у больных с острым коронарным синдромом в различные сроки заболевания. Выявлено повышение содержания данного цитокина в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ и при осложненном течении заболевания. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня ИЛ-10 по отношению к острой фазе заболевания, достоверно более высокая средняя концентрация ИЛ-10 отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of interleukin-10 concentration in blood plasma in broad spectrum of patients with acute coronary syndrome. The study revealed the highest level of IL-10 in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction. After 6 month follow-up period the blood levels of IL-10 declined in all groups of patients, less significantly in those receiving statin therapy.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

Активация цитокинового звена воспаления играет важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, атеротромбозе, постишемической регенерации и ремоделировании миокарда [1–4]. Данные о роли Th-2 цитокинов в патогенезе острого коронарного синдрома немногочисленны и противоречивы.

Целью данного исследования было изучение динамики содержания интерлейкина-10 в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связь с клиническим течением и клинической формой данного синдрома.

Материал и методы. Обследовано 156 больных с острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [5]. У 68 больных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента *ST*, у 88 больных — ОИМ без подъема сегмента *ST* и нестабильная стенокардия.

В исследование не включались больные старше 75 лет, имевшие длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перенесшие в течение месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации какие-либо воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (III–IV классы по классификации Killip, т.е. признаки развивающегося отека легких или кардиогенного

шока), перенесшие сердечно-легочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

Интерлейкин-10 определялся мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС на анализаторе «Bio-Plex» (США). Помимо ИЛ-10, определялся широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов (не анализируются в данном сообщении). Оценка клинического течения проводилась в течение 12 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развития сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением, у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением. В группу больных с осложненным течением было включено 59 больных, с неосложненным — 97 больных. Также анализировались содержание и динамика ИЛ-6 у больных с различными формами ОКС (ОКС ПСТ, ОКС БПСТ) и динамика ИЛ-6 у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг/сут или аторвастатин в дозе мг/сут) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

Статистическая обработка: все количественные данные представлены как $M \pm \delta$. Для оценки нормальности

распределения данных использовался критерий Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использовался t-критерий Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows, 14 версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено повышение содержания ИЛ-10 в плазме крови, среднее значение по всем больным ОКС, включенным в исследование составило $1,33 \pm 1,30$ пкг/мл.

Отмечена значительная вариабельность значений ИЛ-10 в крови больных с различными формами ОКС, индивидуальные значения варьировали от 0 до $6,14$ пкг/мл.

Через 14 суток отмечено умеренное, но достоверное увеличение среднего значения ИЛ-10 до $1,46 \pm 1,28$ пкг/мл ($P < 0,01$), с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных.

Через 6 месяцев отмечено снижение среднего значения до $0,86 \pm 1,47$ пкг/мл, также статистически достоверное ($P < 0,001$) по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки.

Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах соответственно $1,17 \pm 0,74$ и $1,84 \pm 1,68$ пкг/мл, различие между подгруппами на 14-е сутки было достоверным, $p < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в указанных подгруппах больных до $0,81 \pm 0,56$ и $0,91 \pm 0,92$ пкг/мл соответственно, различие между подгруппами сохраняло статистическую достоверность, $p < 0,01$.

При сравнении подгрупп больных, объединивших всех больных с осложненным и неосложненным типом течения заболевания выявлены различия в динамике и уровне ИЛ-10 (табл. 2). Исходные средние значения ИЛ-10 были выше в группе больных с осложненным течением, составив соответственно $1,56 \pm 1,45$ и $1,19 \pm 1,19$ пкг/мл, различие было существенным, но не достигало степени статистической достоверности, $p < 0,05$. Через две недели среднее значение ИЛ-10 увеличилось в группе больных с неосложненным течением до $1,29 \pm 1,05$ пкг/мл, тогда как в группе больных с осложненным течением содержание ИЛ-10 повысилось более значительно, составив $1,75 \pm 1,56$ пкг/мл. Различие между группами достоверно, $p < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в обеих подгруппах, различия между группами на этом этапе не были достоверны.

Исходный уровень ИЛ-10 был практически идентичным в группах больных получавших раннюю тера-

Таблица 1

Динамика содержания ИЛ-10 различных формах ОКС

Периоды исследования ИЛ-10	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		P
	N	M \pm S.D. пкг/мл	N	M \pm S.D. пкг/мл	
При поступлении	88	$1,05 \pm 0,91$	68	$1,69 \pm 1,62$	$< 0,001$
Через 14 суток	86	$1,17 \pm 0,74$	65	$1,84 \pm 1,68$	$< 0,001$
Через 6 месяцев	84	$0,81 \pm 0,57$	61	$0,91 \pm 0,92$	$< 0,01$

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-10 у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования ИЛ-10	Неосложненное течение		Осложненное течение		P
	N	M \pm S.D. пкг/мл	N	M \pm S.D. пкг/мл	
При поступлении	99	$1,19 \pm 1,19$	59	$1,56 \pm 1,45$	$< 0,08$
Через 14 суток	98	$1,29 \pm 1,05$	55	$1,75 \pm 1,56$	$< 0,05$
Через 6 месяцев	95	$0,89 \pm 0,83$	51	$0,8 \pm 0,58$	$> 0,05$

При анализе содержания и динамики ИЛ-10 у больных с различными формами острого коронарного синдрома выявлены существенные различия в уровне ИЛ-10 у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включавших больных с ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией.

Исходные значения были значительно выше у больных с ОКС ПСТ, составив в среднем соответственно $1,69 \pm 1,62$ и $1,05 \pm 0,91$ пкг/мл, $p < 0,001$ (табл. 1). Через 14 суток отмечено умеренное повышение средних значений содержания ИЛ-10 в плазме крови как у больных с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ

пациентами и стандартную терапию, составив соответственно $1,34 \pm 1,28$ и $1,33 \pm 1,34$ пкг/мл, $p > 0,05$ (табл. 3).

Через 14 суток отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-10 в обеих группах, составив соответственно $1,44 \pm 1,24$ пкг/мл и $1,48 \pm 1,32$ пкг/мл, различие между группами к 14 суткам не было статистически достоверно. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания ИЛ-10 в обеих группах, составив в среднем соответственно $1,14 \pm 0,86$ пкг/мл в группе получавших статины и $0,56 \pm 1,59$ пкг/мл в группе больных, получавших стандартную терапию, различие между группами на этом этапе исследования было достоверно, $P < 0,001$.

Динамика содержания ИЛ-10 в группах больных, получавших и не получавших терапию статинами

Периоды исследования ИЛ-10	Основная группа		Контрольная группа		P
	N	M±S.D. пкг/мл	N	M±S.D. пкг/мл	
При поступлении	78	1,34±1,28	78	1,33±1,34	>0,05
Через 14 суток	76	1,44±1,24	75	1,48±1,32	>0,05
Через 6 месяцев	73	1,14±0,86	72	0,59±0,46	<0,001

При сопоставлении динамики содержания ИЛ-10 на фоне различных режимов терапии статинами- симвастатином в дозе 40 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут статистически достоверного отличия между подгруппами не выявлено. Исходные значения в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин не отличались достоверно (табл. 4). Через 2 недели отмечено умеренное увеличение средних значений ИЛ-10 в обеих подгруппах, несколько более значительно выраженное в подгруппе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг/сут, средние значения на этом этапе исследования составили соответственно 1,38±1,33 пкг/мл в группе симвастатина и 1,58±1,03 пкг/мл в группе аторвастатина, но различия между группами не достигали степени статистической достоверности. Через 6 месяцев произошло снижение средних значений ИЛ-10 в обеих подгруппах, различия между ними на этом этапе также не были статистически достоверны.

цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) подавляя активность воспалительного ответа [6–9]. Предполагается, что этот механизм реализуется через ингибирование ядерного фактора транскрипции NF- κ B [9, 10].

Антиатерогенные свойства ИЛ-10 выявлены в ряде экспериментальных исследований. Дефицитные по гену ИЛ-10 животные демонстрировали более быстрое и обширное сосудистое поражение при экспериментальном моделировании атеросклероза, дефект гена ИЛ-10 увеличивал уровень ЛПНП, частоту тромбоза и процент нестабильных атеросклеротических бляшек. Напротив, стимуляция экспрессии генов ИЛ-10 замедляла развитие сосудистых поражений [9, 11–13].

При экспериментальном инфаркте ИЛ-10 экспрессировался в миокарде с 5-го часа после реперфузии, достигая максимальных значений к 5 суткам от развития ИМ [14, 15]. Исследования последних лет показали, что ИЛ-10 играет активную роль в регуляции постинфарктного ремоделирования миокарда, в том числе по-

Таблица 4

Динамика содержания ИЛ-10 у больных, получавших симвастатин и аторвастатин

Периоды исследования ИЛ-10	Симвастатин		Аторвастатин		P
	N	M±S.D. пкг/мл	N	M±S.D. пкг/мл	
Исходно	52	1,31±1,41	26	1,39±0,99	>0,05
Через 14 суток	52	1,38±1,33	25	1,58±1,03	>0,05
Через 6 месяцев	50	1,13±0,97	23	1,14±0,6	>0,05

Обсуждение. Нами отмечено умеренное повышение содержания ИЛ-10 при поступлении больных в стационар с последующим увеличением среднего содержания ИЛ-10 во всех наблюдаемых группах к 14 суткам заболевания. Отмечены более высокие средние уровни ИЛ-10 при осложненном течении заболевания по сравнению с неосложненным вариантом и при ОКС ПСТ по сравнению с ОКС БПСТ, т.е. у больных с обширным некротическим поражением миокарда по сравнению с больными нестабильной стенокардией и ОИМ без подъема ST на ЭКГ.

Данная динамика ИЛ-10 может быть объяснена физиологической ролью данного цитокина. ИЛ-10 известен как плеотропный цитокин, один из основных регуляторов активности воспалительного процесса с преимущественно противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Основными источниками продукции ИЛ-10 являются Th-2 лимфоциты и активированные эндотоксином моноциты. ИЛ-10 действует на ряд клеток, основной мишенью данного цитокина являются макрофаги и моноциты. Он ингибирует продукцию этими клетками ряда провоспалительных

средством влияния на активность металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [8, 15, 16]. Дефицит гена ИЛ-10 при экспериментальном инфаркте миокарда приводил к более выраженной воспалительной реакции, сопровождавшейся более значительной лейкоцитарной инфильтрацией миокарда, более высоким уровнем экспрессии TNF- α и межклеточных молекул адгезии ICAM-1. Показано, что ИЛ-10 подавляет активность тканевого фактора, основного триггера тромбоза при ОКС, замедляет апоптоз макрофагов и моноцитов [14, 15, 17]. При анализе опубликованных к настоящему времени данных о содержании, клиническом и прогностическом значении ИЛ-10 в плазме крови при ОКС необходимо отметить, что эти данные очень ограничены и противоречивы. В более ранних исследованиях сообщалось о благоприятном клиническом течении острого коронарного синдрома у больных с повышенным содержанием ИЛ-10 в плазме крови. Авторы предлагали считать повышение ИЛ-10 положительным прогностическим критерием в течении ИБС и сделали вывод о решающем значении баланса про- и противовоспалительных цитокинов в плазме крови для

прогноза ОКС. Однако последующие исследования поставили под сомнение полученные ранее результаты. В частности, недавно опубликованы результаты изучения широкого спектра цитокинов у 3489 больных ОКС, включенных в крупное многоцентровое исследование FRISK-II [20]. Это наиболее значительное по объему исследование по изучению роли ИЛ-10 при ОКС, выполненное к настоящему времени. Авторы не отметили связи между повышением содержания ИЛ-10 в плазме крови и последующим благоприятным течением заболевания. Напротив, повышение ИЛ-10 в данном исследовании сочеталось с плохим прогнозом и большим риском повторных сердечно-сосудистых событий и внезапной смерти. Повышение ИЛ-10 сочеталось также с повышенной активностью ряда провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка. При дополнительном регрессионном анализе с учетом других факторов риска (уровень ИЛ-6, СРБ) интерлейкин-10 не являлся статистически достоверным фактором прогноза. Авторы данного исследования подвергли сомнению высказанное ранее предположение о значимости баланса про- и противовоспалительных цитокинов для прогноза клинического течения ИБС.

Эти данные подтверждаются недавно опубликованными результатами другой исследовательской группы. Е. Profumo с соавторами опубликовали данные об активности Th-1 и Th-2 интерлейкинов у больных с различной степенью атеросклеротического поражения сонных артерий. Активность ИЛ-10 была выше у больных с наиболее выраженным поражением и резким стенозом сосудов, что сочеталось с повышенной активностью ряда провоспалительных цитокинов в этой группе больных [21].

Это согласуется с полученными нами данными. Мы не отметили положительной связи между содержанием ИЛ-10 в плазме крови и клиническим течением заболевания. Содержание ИЛ-10 повышалось к 14 суткам как у больных с неосложненным, так и осложненным течением острого коронарного синдрома, у последних отмечены более высокие средние значения данного цитокина. Статистический анализ с использованием логистической регрессии не выявил достоверной связи между динамикой ИЛ-10 и последующим клиническим течением заболевания.

Таким образом, выявленная нами активация ИЛ-10 в первые две недели острого коронарного синдрома может быть объяснена указанными выше плеотропными физиологическими свойствами данного цитокина. Увеличение продукции ИЛ-10 является частью иммуновоспалительного ответа, подавляющей избыточную секрецию ряда провоспалительных факторов и ограничивающей интенсивность воспаления в миокарде в раннем постинфарктном периоде. Через 6 месяцев наблюдения нами отмечено снижение значений ИЛ-10 у большинства больных к среднему уровню, близкому к значениям у здоровых лиц. Уровень ИЛ-10 при этом был достоверно выше у больных, получавших статины. Эти различия были достоверны через 6 месяцев от развития ОКС, что может свидетельствовать об отчетливом иммуномодулирующем эффекте

статинов на этом этапе исследования. Это может быть объяснено противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препаратов этого класса, отмеченным в ряде исследований [22, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease// *N Engl J Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
2. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis // *J Am Coll Cardiology.* — 2009. — Vol. 54. — P. 2129–2138.
3. Armstrong E.J., Morrow D.A., Sabatine M.S. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines// *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — p.72–75.
4. Libby P., Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens// *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 1718–1720.
5. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК. — 2006. — стр. 6–32.
6. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Mosmann T.R., et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815-22.
7. Moore K.W., de Waal M.R., Coffman R.L., et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Ann Rev Immunol* 2001;19:683–765.
8. Kleemann R., Zadelaar S., and Teake Kooistra. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice.// *Cardiovasc Res.* — 2008. — Vol. 79. — p. 360–376.
9. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. // *Physiology Review.* — 2006. — Vol. — 86. — p. 515–586.
10. Wang P., Wu P., Siegel MI, et al. Interleukin-10 inhibits nuclear factor B (NF B) activation in human monocytes: IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms.// *J Biol Chem.* — 1995. — V. 270. — P. 9558–9563.
11. Pinderski L.J., Fishbein M.P., Subbanagounder G, et al. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes// *Circulation Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 1064–1071.
12. Namiki M., Kawashima S., Yamashita T., et al. Intramuscular gene transfer of interleukin-10 cDNA reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 172. — P. 21–29.
13. Liu Y., Li D., Chen J., Xie J., et al. Inhibition of atherogenesis in LDLR knockout mice by systemic delivery of adeno-associated virus type 2-h IL-10.// *Atherosclerosis.* 2006. — Vol. 188. — P. 19–27.
14. Nian M., Lee P., Khaper L. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling// *Circulation Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1543–1553.

15. *Bonvini R., Hendiri T., and Camenzind E.* Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? // *European Heart J.* — 2005. — Vol. 7. — P. 127–136.
16. *Tziakas D.N., Chalikias G.K., Hatzinikolaou H.I., et al.* Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines // *Int J Cardiol.* — 2003. — Vol 92. — P. 169–75.
17. *Kamimura M., Viedt C., Dalpke A., Rosenfeld M., et al.* Interleukin-10 Suppresses Tissue Factor Expression in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages via Inhibition of Egr-1 and a Serum Response Element/MEK-ERK1/2 Pathway// *Circulation Res.* — 2005. — Vol. 97. — P. 305–313.
18. *Smith D.A., Irving S.D., Sheldon J., et al.* Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina// *Circulation.* — 2001. — Vol.104. — P. 746–749.
19. *Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., et al.* Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes// *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 2109–2114.
20. *Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., et al.* Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome// *Heart.* — 2008. — Vol. 94. — P. 724–729.
21. *Profumo E., Buttari B., Tosti M.E. et al.* Association of intracellular pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood with the clinical or ultrasound indications for carotid endarterectomy in patients with carotid atherosclerosis// *Clin Exp Immunol.* — 2008. — Vol. 152. — p. 120–126.
22. *Link A., Ayahdi T., Bohm M., et al.* Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome// *Europe Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 2945–2955.
23. *Ray K.K, Cannon C.P.* The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1425–1433.

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА И ТЕСТОСТЕРОНА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.С. Шостак, В.И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

EFFECT OF INSULIN AND TESTOSTERONE ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN MEN WITH METABOLIC SYNDROME

M.S. Shostak, V.I. Mazurov

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© М.С. Шостак, В.И. Мазуров, 2010 г.

Представлены результаты клинико-лабораторного обследования больных ИБС с метаболическим синдромом. У пациентов с ИБС и метаболическим синдромом в отличие от больных ИБС без метаболического синдрома выявлены высокие уровни инсулина в плазме крови и в эритроцитах, которые под влиянием физической нагрузки продолжали нарастать, и снижение содержания тестостерона.

Ключевые слова: метаболический синдром, гиперинсулинемия, внутриэритроцитарный инсулин, гипотестостеронемия

The results of clinical and laboratory investigation in patients with CHD and metabolic syndrome are presented. High levels of insulin in blood plasma and erythrocytes revealed in patients with CHD and metabolic syndrome, in comparison with CHD patients without metabolic syndrome, and they increase after physical exercise, versus testosterone which decreased.

Key words: Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, intra-erythrocyte insulin hypotestosteronemia.

Введение. Важной проблемой клиники внутренних болезней сегодня остается метаболический синдром. Его распространенность в России среди лиц в возрасте 30–69 лет составляет 20% [1]. Относительная инсулиновая недостаточность и гиперинсулинемия, лежащая в основе метаболического синдрома, играет ведущую роль в развитии дислипидемии, формировании артериальной гипертензии (АГ), ожирения, а вероятность раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает в 8 раз по сравнению с контролем [6]. В ряде исследований показано, что ИБС у больных с метаболический синдром протекает более агрессивно, чаще развиваются инфаркт миокарда (ИМ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [3, 8]. Наряду с этим, при метаболическом синдроме нередко встречается гипотестостеронемия, которая также способствует прогрессированию ИБС [3, 10, 11, 13]. Установлено, что тестостерон благоприятно влияет на липидный и углеводный обмен, а также на сократительную способность миокарда и снижение периферического сопротивления [9].

Остаются неясными механизмы транспорта инсулина и его взаимосвязи с гормонами гипофиз-гонадной, гипофиз-тиреоидной систем, влияние гиперинсулинемии на показатели гемодинамики, уровни липидов в сыворотке крови и клиническое течение ИБС.

В связи с этим представлялось важным изучение взаимосвязи между уровнями инсулина в плазме крови и в эритроцитах у больных ИБС с метаболическим синдромом, а также между содержанием инсулина в эритроцитах и клиническими проявлениями ИБС, так как не только гиперинсулинемия, но и высокий уровень инсулина в эритроцитах могут неблагоприятно влиять на течение ИБС.

Не менее важно изучение влияния физической нагрузки на уровни инсулина в плазме крови и депонирование инсулина в эритроцитах у больных ИБС с метаболическим синдромом. Остается открытым вопрос о взаимосвязи уровней инсулина в эритроцитах и содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона в сыворотке крови.

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости продолжения изучения механизмов гормональной регуляции у мужчин с ИБС, метаболическим синдромом, а также с их сочетанием.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 98 мужчин. Группу контроля составили 20 здоровых мужчин сопоставимого возраста. ИБС диагностировали с использованием функциональных нагрузочных проб, холтеровского мониторирования ЭКГ и АД, эхокардиографии.

Больные ИБС были разделены на две группы. В первую группу включены 41 больной ИБС с метаболическим синдромом, во вторую — 28 больных ИБС без метаболического синдрома. Группу сравнения составили 29 больных с метаболическим синдромом без ИБС. Средний возраст больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома составил $54,7 \pm 5,8$ года, больных ИБС — $55,6 \pm 4,7$ года, больных с метаболическим синдромом — $51,0 \pm 7,05$, контрольной группы — $52,1 \pm 2,9$ года.

Критериями исключения из исследования были: нестабильная стенокардия, кардиомиопатия, пороки сердца, сахарный диабет 1 типа, инфекционные и неопластические процессы, а также длительность интервала QT более 440 мс.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника, хронический бронхит. Большинство обследованных (61%) курили около 20 сигарет в день на протяжении 5 и более лет.

Фактический материал был сведен в формализованную историю болезни, в которой количественные признаки представлены в абсолютных значениях, качественные кодированы с использованием бинарного кода, а в случаях трехбалльной оценки: 0 — отсутствие проявлений, 1 — минимальная выраженность признака, 2 — умеренная выраженность признака, 3 — максимальная степень проявлений признака.

В работе использована модифицированная M. Ryan (1975) система градаций желудочковой экстрасистолии по V. Lown и M. Wolf (1971), основанная на данных суточного мониторирования ЭКГ.

Степень ожирения определяли с использованием индекса массы тела (ИМТ), который в норме составляет 18,5–24,5 кг/м² [4]. Распределение пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии проведено на основании классификации ВНОК (2000 г.). Выраженность ХСН (ее функциональный класс) оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1994). Проводили 6-минутный тест ходьбы по горизонтальной поверхности. Диагноз метаболического синдрома устанавливали на основе критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. и АТР (Adult Treatment Panel) III 2001 г.

Тредмил-тест выполняли на ЭКГ-комплексе для нагрузочных проб «Геолинк Эрго» (Москва). Тест проводили согласно стандартному протоколу Брюса с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях при ступенеобразном непрерывном повышении мощности нагрузки.

Мониторирование ЭКГ и АД проводили с помощью прибора «Кардиотехника-4000 АД» в течение не менее 24 часов. Регистрировали три модифицированных отведения ЭКГ: V4, Y, V6, АД измеряли каждые 15 мин в течение дня и каждые 30 мин ночью. Анализировали данные с помощью программы, поставляемой с кардиомонитором.

Эхокардиографическое исследование выполнено на аппарате «Logiq 500» («General Electric») по стандартной методике. На основании определения толщины задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки, систолического и диастолического размеров левого желудочка рассчитывали величину масса миокарда по формуле Devereux (1977).

Для исследования липидного спектра крови определяли уровни общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП и рассчитывали коэффициент атерогенности.

Уровни инсулина и С-пептида в плазме крови определяли радиоиммунным методом с помощью наборов «Insulin RIA DSL 1600, USA»; «C-peptide of insulin RIA DSL 7000, USA». За нормальный уровень инсулина в плазме крови принимали величины в диапазоне от 2,0 до 25,0 мкМЕ/мл, а С-пептида — от 0,1 до 1,27 нмоль/мл. Содержание инсулина в эритроци-

тах исследовали по модифицированному методу W. Hildebrandt.

Уровни ФСГ, ЛГ, и тестостерона определяли с помощью наборов «Гонадотропин ИФА-ФСГ», «Гонадотропин ИФА-ЛГ», «Стероид ИФА-тестостерон 01». Нормальные значения ФСГ составляли от 1,0 до 11,8 мМЕ/мл, ЛГ — от 0,8 до 8,4 мМЕ/мл, тестостерона — от 12,1 до 38,3 нмоль/л.

Статистическую обработку результатов проводили методами параметрического и непараметрического анализа. Выполняли традиционное вычисление показателей описательной статистики, включающее количество наблюдений (n), среднее арифметическое (M) и среднюю ошибку среднего арифметического (m).

Математическая обработка результатов осуществлена на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием статистического пакета Statistica Software Inc. Все переменные были проверены на подчинение нормальному закону распределения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома преобладали лица с ожирением I и II степени (39% и 22% соответственно), больных с ожирением III степени не было. Нормальная масса тела выявлена лишь у 2 пациентов. Средний ИМТ в группе с сочетанием ИБС и метаболического синдрома составил $31,05 \pm 3,89$ кг/м² и достоверно отличался от показателей в группе больных с ИБС ($26,57 \pm 2,99$ кг/м², $p < 0,05$) и в контрольной группе ($21,84 \pm 1,33$ кг/м², $p < 0,05$). Существенных различий в показателях ИМТ у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и больных с метаболическим синдромом не выявлено ($30,13 \pm 4,28$ кг/м², $p \geq 0,05$).

В группе с сочетанием ИБС и метаболического синдрома преобладали больные с абдоминальным типом ожирения. Окружность талии составила $106,02 \pm 7,56$ см, окружность бедра — $57,87 \pm 3,73$ см. В этой группе индекс «отношение окружности талии к окружности бедер» (ОТОБ) был достоверно выше, чем в контрольной группе ($t = 15,74$, $p < 0,05$) и у больных с ИБС ($t = 4,71$, $p < 0,05$). В группе больных с ИБС средний показатель ОТОБ находился на верхней границе нормы, но был достоверно выше, чем в группе контроля ($t = 7,68$, $p < 0,05$).

Средние уровни глюкозы периферической крови натощак у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома составили $6,94 \pm 1,61$ ммоль/л, а в группе с метаболическим синдромом — $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л, что достоверно выше, чем в группе больных с ИБС — $4,6 \pm 0,48$ ммоль/л и в контрольной группе — $4,6 \pm 0,42$ ммоль/л ($p < 0,05$). У 6 (15%) больных с сочетанием ИБС с метаболическим синдромом наблюдалась гипергликемия натощак, у 28 (68%) — сахарный диабет 2 типа. Среди пациентов с метаболическим синдромом гипергликемия натощак выявлена у 45%, а сахарный диабет 2 типа — у 16 (55%). У больных с ИБС и у лиц контрольной группы нарушения углеводного обмена не выявлены.

Уровень ЛПВП во всех группах больных был ниже, чем в группе контроля ($1,26 \pm 0,14$ ммоль/л). Наи-

более низкие уровни ЛПВП наблюдались у мужчин с сочетанием ИБС и метаболического синдрома ($0,90 \pm 0,14$ ммоль/л). Уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов во всех обследованных группах были статистически достоверно выше, чем у лиц контрольной группы (табл. 1).

Артериальная гипертензия выявлена у большинства больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома (табл. 2), 2 степень АГ была диагностирована

В группе с сочетанием ИБС и метаболического синдрома выявлена наибольшая доля пациентов с не снижающимся систолическим АД ночью (табл. 3).

Микроальбуминурия выявлена у 20 (49%) больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома, у 7 (25%) — с ИБС, и 11 — (38%) с метаболическим синдромом.

У 33 (81%) пациентов с сочетанием ИБС и метаболического синдрома выявлена гипертрофия левого

Таблица 1

Показатели липидограммы в обследованных группах больных (ммоль/л)

Группа	Показатели липидограммы				
	Общий холестерин (ммоль/л)	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПОНП	Триглицериды	Коэффициент атерогенности
ИБС с МС	$5,99 \pm 1,03^*$	$3,36 \pm 1,17^*$	$1,73 \pm 0,68^*$	$2,78 \pm 0,92^*$	$5,87 \pm 0,90^*$
ИБС	$5,77 \pm 1,29^*$	$3,08 \pm 1,05^*$	$1,61 \pm 0,74^*$	$2,40 \pm 0,77^*$	$4,47 \pm 1,05^*$
МС	$6,35 \pm 1,56^*$	$3,58 \pm 1,25^*$	$1,68 \pm 0,67^*$	$2,64 \pm 0,68^*$	$5,01 \pm 1,74^*$
Контроль	$4,89 \pm 0,49$	$2,43 \pm 0,96$	$1,20 \pm 0,57$	$1,69 \pm 0,40$	$2,88 \pm 0,29$

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Средние показатели систолического и диастолического АД

Показатели АД	Время суток	Группы обследованных			
		ИБС с МС	ИБС	МС	Контрольная
Ср. систолическое АД (мм рт. ст.)	День	$150,7 \pm 10,3^*$	$127,9 \pm 9,2$	$160,3 \pm 14,1^*$	$119,2 \pm 4,2$
	Ночь	$125,6 \pm 11,2^*$	$113,2 \pm 9,5$	$137,3 \pm 14,2^*$	$108,8 \pm 5,0$
Ср. диастолическое АД (мм рт.ст.)	День	$104,2 \pm 9,61^*$	$93,2 \pm 5,08^*$	$103,3 \pm 7,06^*$	$76,1 \pm 8,43$
	Ночь	$95,0 \pm 7,80^*$	$88,1 \pm 5,46^*$	$97,3 \pm 8,22^*$	$62,5 \pm 8,99$

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению контрольной группой.

на у 19 (46%), а 3 степень — у 14 (34%) обследованных. Постоянно принимали гипотензивные средства лишь 29% больных.

В группе больных ИБС индекс времени систолического АД находился в пределах нормы ($8,5 \pm 7,81\%$),

желудочка, эксцентрическая гипертрофия имела у 17 (41%), а концентрическая — у 24 пациентов (59%) (рис. 1). Масса миокарда ЛЖ у них составила в среднем $320,0 \pm 34,0$ г, а индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ — $143,6 \pm 14,17$ г/м². Данные показатели

Таблица 3

Средние показатели АД в дневное и ночное время

Группы обследованных	Dippers	Non-dippers	Over-dippers	Night-peakers
	человек (%)			
ИБС с МС	22 (54)	17 (42)	0	2 (5)
ИБС	17 (60)	7 (25)	2 (7)	2 (5)
МС	17 (57)	5 (17)	4 (14)	3 (10)
Контрольная	14 (70)	2 (10)	4 (20)	0

Примечание: dippers — лица со снижением АД ночью, non-dippers — без снижения АД ночью, over-dippers — с избыточным снижением АД, night-peakers — с избыточным повышением АД.

а в группе с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и с метаболическим синдромом был достоверно выше — $28,3 \pm 14,76\%$ и $56 \pm 14,76\%$ соответственно ($p < 0,05$). Максимальные значения индекса времени диастолического АД выявлены в группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома ($23 \pm 13,17\%$) и в группе с метаболическим синдромом ($14,6 \pm 9,54\%$), тогда как у больных ИБС он находился в пределах нормы ($7,07 \pm 6,92\%$).

статистически достоверно выше, чем у больных ИБС, у обследованных с метаболическим синдромом и в контрольной группе ($p < 0,05$).

Средний размер левого предсердия (ЛП) у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома составил $42,8 \pm 6,1$ мм, что достоверно больше, чем у больных ИБС ($41,6 \pm 2,03$ мм), лиц с метаболическим синдромом ($39,8 \pm 2,9$ мм) и в контроле ($37,5 \pm 1,31$ мм).

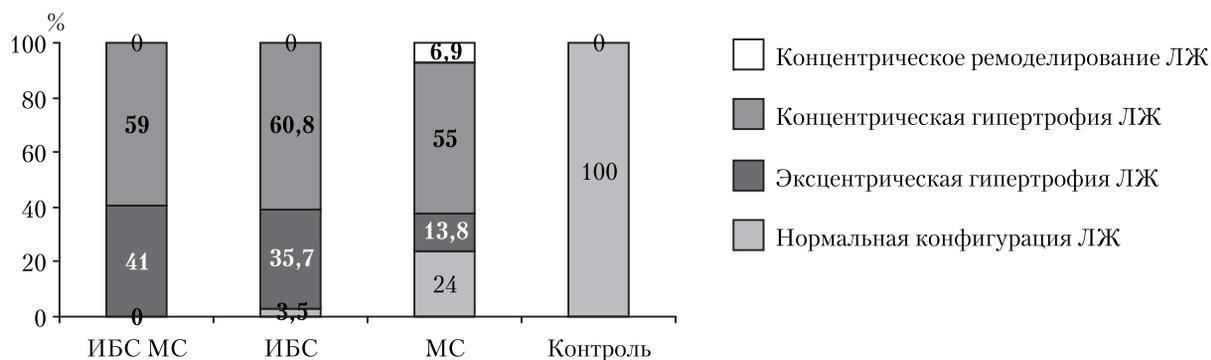


Рис. 1. Распределение обследованных по геометрии миокарда левого желудочка

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома преобладали пациенты со стенокардией напряжения III ФК (23 человека), инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 26 человек (64%) из них 4 (10%) — трансмуральный ИМ, тогда как в группе ИБС без метаболического синдрома лишь 12 (42%) больных перенесли ИМ, трансмуральный ИМ — 5 (18%) пациентов. В группе с сочетанием ИБС и метаболического синдрома чаще выявлялась безболевого ишемия миокарда (34%) и ишемия ночью (27%).

Несмотря на то, что длительность ишемии в течение суток существенно не различалась в группах с сочетанием ИБС и метаболического синдрома ($15,15 \pm 2,25$ мин) и ИБС ($14,18 \pm 2,79$ мин), суммарный интеграл ишемии был больше у больных ИБС с метаболическим синдромом ($674,41 \pm 120,36$ ммхмин), чем у пациентов с ИБС ($547,35 \pm 97,47$ ммхмин) ($p < 0,05$).

У больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома отмечено более значимое увеличение ($p < 0,05$) количества наджелудочковых экстрасистол ($424,3 \pm 237,9$), чем у больных с ИБС ($245,1 \pm 108,9$), с метаболическим синдромом ($292,4 \pm 192,1$) и у лиц контрольной группы ($102,8 \pm 28,1$). Количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) в течение суток было больше у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома ($158,6 \pm 100,3$), чем в группе с метаболическим синдромом ($45,4 \pm 26,1$) и в группе контроля ($5,3 \pm 3,01$) ($p \leq 0,05$).

Максимальные значения уровней инсулина в плазме крови натощак ($45,16 \pm 6,62$ мкМЕ/мл) были выявлены в группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома. Они были достоверно выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом ($31,89 \pm 6,97$ мкМЕ/мл), с ИБС ($12,20 \pm 2,48$ мкМЕ/мл) ($p < 0,05$).

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома более высокие уровни инсулина в плазме крови натощак наблюдались у лиц старшего возраста ($r = 0,37$), а также у больных с низким уровнем тестостерона ($r = -0,67$). Гиперинсулинемия сопровождалась более высоким суммарным интегралом ишемии ($r = 0,44$) и функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности ($r = 0,50$).

Высокие уровни инсулина в эритроцитах отмечены у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома ($36,9 \pm 10,08$ мкМЕ/мл) и у пациентов с метаболическим синдромом ($36,15 \pm 9,73$ мкМЕ/мл), статистически значимых различий между этими группами

выявить не удалось ($p > 0,05$). Обращает внимание, тот факт, что у больных ИБС и лиц контрольной группы содержание инсулина в эритроцитах было существенно ниже (соответственно $9,59 \pm 2,21$ мкМЕ/мл, $6,07 \pm 0,87$ мкМЕ/мл), чем при сочетании ИБС с метаболическим синдромом.

При анализе взаимосвязей между уровнем инсулина в эритроцитах с рядом клинико-лабораторных показателей у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома удалось выявить ряд корреляционных связей (рис. 2)



Рис. 2. Корреляционные связи между уровнем инсулина в эритроцитах с некоторыми клинико-лабораторными показателями у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома. ИММ — индекс массы миокарда; ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

Под влиянием физической нагрузки (ФН) наблюдался существенный прирост продукции С-пептида в крови у пациентов с метаболическим синдромом (табл. 4).

У больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и у лиц с метаболическим синдромом физическая нагрузка вызывала повышение уровня инсулина в крови (табл. 5).

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома с высокими уровнями инсулина в плазме крови после физической нагрузки выявлен более высокий ФК стенокардии напряжения ($r = 0,40$), а также более значимые суммарные интегралы ишемии ($r = 0,48$) и низкие показатели фракции выброса ЛЖ ($r = -0,48$).

Изменения уровня инсулина в эритроцитах в группах обследованных лиц после ФН были аналогичны изменениям в плазме крови (табл. 6).

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома нам удалось выявить ряд корреляци-

Динамика уровней С-пептида на фоне физической нагрузки (ФН)

Группы обследованных	Средние показатели С-пептида (нмоль/л)		t-критерий
	натощак	после ФН	
ИБС с МС	3,47±1,56	5,31±2,68*	8,87
ИБС	1,36±0,67	1,04±0,47*	5,03
МС	1,40±0,35	2,11±0,70*	7,15
Контроль	0,91±0,13	0,76±0,12*	5,93

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению со значениями до ФН.

Уровни инсулина в плазме крови у больных до и после физической нагрузки

Группы обследованных	Уровень инсулина в плазме крови (мкМЕ/мл)		t-критерий
	до нагрузки	после нагрузки	
ИБС с МС	45,16±6,62	58,31±4,89*	18,26
ИБС	12,20±2,48	11,42±2,69*	2,84
МС	31,89±6,97	35,81±8,16*	5,53
Контрольная	20,24±3,90	14,12±3,72*	7,01

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению со значениями до ФН.

Уровни инсулина в эритроцитах до и после физической нагрузки

Группы обследованных	Средний показатель (мкМЕ/мл)		t-критерий
	до нагрузки	после нагрузки	
ИБС с МС	36,94±10,09	53,33±11,47*	6,86
ИБС	9,59±2,21	7,23±1,38*	4,79
МС	36,16±9,74	48,64±9,55*	4,92
Контрольная	6,07±0,87	3,49±1,35*	7,19

* — статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению со значениями до ФН.

онных связей между уровнями инсулина в эритроцитах и некоторыми клинико-лабораторными показателями после физической нагрузки (рис. 3).

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и у больных ИБС уровень тестостерона в плазме крови до физической нагрузки находился



Рис. 3. Взаимосвязи между уровнями инсулина в эритроцитах и клинико-лабораторными показателями у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома после физической нагрузки; ОТОБ — индекс окружности талии к окружности бедер; ЖЭ — желудочковые экстрасистолы; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

Таким образом, у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и у лиц с метаболическим синдромом выявлены более высокие уровни инсулина в плазме крови и в эритроцитах, чем у пациентов с ИБС и в контрольной группе. В ответ на физическую нагрузку у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и у лиц с метаболическим синдромом отмечено повышение уровней инсулина и С-пептида в плазме, а также инсулина в эритроцитах.

в пределах нормы, но ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), а у 56% больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома наблюдались низкие уровни тестостерона (рис. 4).

После физической нагрузки у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома и у больных с ИБС отмечено снижение уровня тестостерона в крови соответственно с $12,1 \pm 4,34$ по $10,6 \pm 3,96$ нмоль/л и с $13,9 \pm 5,43$ по $11,9 \pm 5,54$ нмоль/л ($p < 0,05$). В конт-

рольной группе в ответ на физическую нагрузку содержание тестостерона в крови увеличилось с $19,7 \pm 4,94$ до $21,8 \pm 5,33$ нмоль/л ($p < 0,05$).

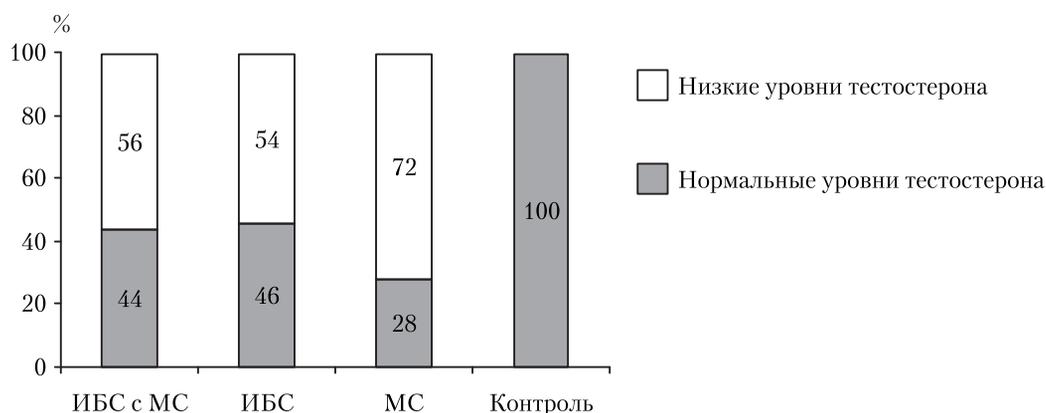


Рис. 4. Уровни тестостерона в обследованных группах

В группе больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома выявлены корреляционные связи между уровнем тестостерона в сыворотке крови и курением, толщиной задней стенки ЛЖ, систолического АД ночью (рис. 5).



Рис. 5. Взаимосвязи между уровнем тестостерона и клинико-лабораторными показателями у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЗСЛЖ; сАД – систолическое артериальное давление

Средние уровни ЛГ и ФСГ во всех обследованных группах находились в пределах нормы, при этом физическая нагрузка существенно не влияла на содержание гормонов. Уровни ТТГ, Т4 в сыворотке крови во всех обследованных группах также находились в пределах нормы, после физической нагрузки у пациентов с сочетанием ИБС и метаболического синдрома уровень ТТГ в плазме крови повысился с $1,56 \pm 0,69$ ММЕ/л до $1,76 \pm 1,09$ ММЕ/л ($p < 0,05$).

Выводы

1. У мужчин с метаболическим синдромом наблюдается более неблагоприятное течение ИБС, чем у больных без метаболического синдрома, это характеризуется наличием высоких функциональных классов стенокардии напряжения, тяжелой степени сердечной недостаточности, а также более частым, чем у пациентов с ИБС, развитием инфаркта миокарда. Кроме того, выявлены патологический суточный профиль АД, концентрическая гипертрофия миокарда, ожирение абдоминального типа, дислипидемия с низким уровнем холестерина ЛПВП.

2. Уровни инсулина, С-пептида в плазме крови, а также содержание инсулина в эритроцитах у больных с сочетанием ИБС и метаболического синдрома

существенно выше, чем у больных ИБС. Субмаксимальная физическая нагрузка приводит к повышению уровней инсулина, С-пептида в сыворотке крови и инсулина в эритроцитах на фоне снижения содержания тестостерона у пациентов с метаболическим синдромом. У больных с ИБС без метаболического синдрома и в контрольной группе на фоне физической нагрузки наблюдалось снижение уровня инсулина, С-пептида в сыворотке крови и инсулина в эритроцитах, а также повышение содержания тестостерона.

3. Содержание инсулина в эритроцитах после физической нагрузки положительно коррелирует с суммарным интегралом ишемии миокарда, функциональными классами сердечной недостаточности, индексом массы миокарда левого желудочка, количеством желудочковых экстрасистол и отношением окружности талии к окружности бедер у больных с сочетанием ИБС и метаболическим синдромом и может быть использовано как показатель неблагоприятного течения ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов А.М. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, Е.Н. Синицина // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 200–205.
2. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition/ K.G.Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet 2005 – Vol. 366 – P. 1059–1062.
3. Dhindsa D. Frequent occurrence of Hypogonadotropic hypogonadism in Type 2 Diabetes / D.Dhindsa, S.Prabhakar, M.Sethi et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 5462–5468.
4. Doehner W. Impaired Insulin Sensitivity as an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Stable Chronic Heart Failure / W. Doehner, M. Rauchhaus, P. Ponikowski et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1019–1026.

5. *Dubois D.* A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known / D.Dubois, F.Dubois // Arch. Intern. Med. — 1971. — Vol. 17. — P. 863–871.
6. *Freidenberg G.F.* Insulin Binding to Erythrocytes Incubated in Vitro at Physiological Temperature / G.F. Freidenberg, M. Kao, J.M. Olefsky // J. Clin. End. & Metab. — 1982. — Vol. 57. — № 1. — P. 107–114.
7. *Iribarren C.* Metabolic Syndrome and Early-Onset Coronary Artery Disease: Is the Whole Greater Than Its Parts? / C. Iribarren, A.S. Go, G. Husson et al // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48. — P. 1800–1807.
8. *Morshedi-Meibodi A.* Clinical Correlates and Prognostic Significance of Exercise-Induced Ventricular Premature Beats in the Community: The Framingham Heart Study / A. Morshedi-Meibodi, J. C. Evans, D. Levy et al. // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2417–2422.
9. *Muller M.* Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men / M. Muller, D.E. Grobbee, I. Tonkelaar et al // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 90, № 5. — P. 2618–2623.
10. *Phillips G.B.* The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. Relationships in men of sex hormones, Insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction / G.B. Phillips, B.H. Pinkernell, T.Y. Jing // Metab. — 2003. — Vol. 52, № 6. — P. 784–790.
11. *Spark R. F.* Testosterone, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome / R. F. Spark // Curr. Urol. Rep. — 2007. — Vol. 8, № 6. — P. 467–71.
12. *Wu Y.H.* Endothelial-dependent vascular effects of insulin and insulin-like growth factor I in the perfused rat mesenteric artery and aortic ring / Y.H. Wu, Y.Y. Jeng, C. Yue et al. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 1027–1032.
13. *Zitzman E.* Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone levels in older men / E. Zitzman, S. Faber, E. Nieschlag // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 4335–4343.

УДК 616.5-056.3-036.22/208

**МИКОГЕННЫЕ АЛЛЕРГИИ В ГОРОДСКОЙ ЭКОСИСТЕМЕ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ***В.Б. Антонов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава. Россия

**MYCOGENOUS ALLERGIES IN THE URBAN ECOSYSTEM: EPIDEMIOLOGY,
MEDICAL CLINIC, THERAPY***V.B. Antonov*

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.Б. Антонов, 2010 г.

Город — антропогенная среда обитания человека — пребывает в перманентном развитии. В городской экосистеме, наряду со строительством сооружений, спонтанно возникают элементы разрушения, в частности, процессы биодеструкции. Микроскопические грибы-биодеструкторы не только разрушают здания, но и неблагоприятно влияют на здоровье человека. Одно из таких влияний — микогенная аллергия, в том числе бронхиальная астма. Изучение причин биоразрушения зданий и эпидемиологии микогенной аллергии помогает своевременно ставить диагноз, предупреждать и лечить болезни, связанные с влиянием плесневых грибов, поражающих строительные материалы.

Ключевые слова: микогенная аллергия, бронхиальная астма, биоразрушения, микроскопические грибы, плесень, диагностика, лечение.

A city — induced human habitat — is in constant development. In the urban ecosystem, along with the construction of plants occur spontaneously elements of destruction, including biological degradation processes. Fungi-biodestructors not only destroyed buildings, but also adversely affect human health. One such impact — mycogenous allergies, including bronchial asthma. Research into the causes of biodestruction of buildings and epidemiology of mycogenous allergies helps to diagnose, appropriately prevent and treat diseases related fungi, capable of building materials.

Key words: mycogenous allergies, asthma, biodegradation, fungi, mold, diagnosis, treatment.

Здания любого назначения (жилые, производственные, административные и др.) с момента ввода в эксплуатацию подвергаются разрушающему воздействию атмосферных, химических, физических и биологических факторов. Биологическое влияние во многих случаях становится ведущим в спонтанном разрушении сооружений. Оно реализуется жизнедеятельностью микробов (бактерии, грибы, водоросли) и некоторых макроорганизмов (самосевные травы, кустарники, деревья и животные). Нарушения гидроизоляции строительных конструкций приводят к повышенному увлажнению строительных материалов и помещений зданий. Увлажнение несущих конструкций и отделочных материалов может происходить несколькими путями: в виде атмосферных осадков через поврежденную кровлю здания, через нарушенный гидроизолирующий слой от фундамента здания, а также в результате аварий в системах водных коммуникаций самого строения: водопровода, канализации, отопительной системы. Во всех перечисленных случаях с водой в строительные материалы и помещения зданий проникают почвенные микробы-биодеструкторы и питательные вещества для них [1, 2]. Только микромицеты-биодеструкторы исчисляются десятками наименований. Повышенное увлажнение

зданий в сочетании с комнатной температурой создаёт благоприятную среду не только для персистенции микромицетов, но и для их активного размножения. Грибы образуют колонии на поверхности и в толще материалов стен, пола и потолков, на конденсатах в каналах вентиляции и кондиционирования.

В природе микроорганизмы, в том числе грибы, участвуют в минерализации органических веществ и круговороте углерода, азота, фосфора, серы, водорода. Большинство бактерий развивается в условиях pH 7,3–7,5, а грибы в диапазоне 6,0–6,5. Сдвиг среды в кислую сторону под влиянием грибов приводит к химической трансформации некоторых строительных материалов. Так, цемент превращается в гипс, занимающий в 5–6 раз больший объем, чем исходный продукт. Образование гипса в бетонном массиве приводит к разрыву строительных конструкций и разрушению целых сооружений. Естественно напрашивается вывод, что самое необходимое условие защиты сооружений от биоразрушения — недопущение воды в строительные конструкции, то есть их гидроизоляция на путях возможного увлажнения от кровли, фундамента и внутренних водных коммуникаций.

Сами микроорганизмы-биодеструкторы могут оказаться патогенными, условно- патогенными, а также

токсигенными или аллергенными для обитателей зданий.

Мы намеренно говорим о микромицетах как главных реальных возбудителях заболеваний, связанных с контаминацией помещений микробами-биодеструкторами. По сравнению с ними роль бактерий, вирусов и других биодеструкторов незначительна. Перманентная селекция термофильных грибов в условиях города приводит к тому, что в помещениях, где современный городской человек проводит не менее 80% своего времени, персистируют и размножаются преимущественно грибы, для которых антропогенная экосистема человека по температуре, влажности и другим параметрам оказывается наиболее комфортной [3].

Самые частые возбудители инвазивных микозов в условиях влияния биодеструкторов — грибы рода *Aspergillus*. Другие виды плесневых грибов вызывают инфекционные микозы реже. Но если они встречаются, то представляют существенную трудность для диагностики по причине неподготовленности лабораторий в большинстве лечебных учреждений к микологическим исследованиям. Род *Aspergillus* насчитывает более 150 видов, возбудители аспергиллёза: *A. fumigatus* (до 90%), а также *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. terreus* и другие (менее часто). К факторам патогенности *Aspergillus* spp. относятся способность к росту при 37 °С, ферменты (протеазы, фосфолипазы), токсины (афлатоксин, фузагиллин и пр.) и ингибиторы функций компонентов иммунной системы, например, нарушающий функции макрофагов и нейтрофилов глиотоксин [4]. Аспергиллёз может протекать в виде инфекционного микогенного поражения верхних и нижних дыхательных путей и микогенной аллергии. Инвазивный аспергиллёз (ИА) развивается на фоне иммунодефицита у больных групп высокого риска, чаще всего в условиях стационарного лечения. Органы дыхания — основная мишень мицелиальных грибов.

В отличие от инвазивных микозов, микогенная аллергия возникает у здоровых жителей города при интактном иммунитете в условиях быта или производственной деятельности, преимущественно у лиц с повышенным реагированием на генетически чужеродные для организма вещества антигенной природы, к ним относятся и компоненты грибковой клетки.

Антропогенное превышение естественного порога микробной, в том числе грибковой, толерантности способствует непредсказуемому расширению вероятности микогенной патологии. В странах Европы и Американских континентов от 50 до 80% больных бронхиальной астмой (БА) положительно реагируют на пробы с антигенами (АГ) плесневых грибов. Это означает, что грибы у этих больных основная или одна из совокупности причин заболевания. В Санкт-Петербурге, по данным микологического исследования, 42% детей, страдающих хроническим бронхитом и БА, проживает на первых этажах зданий с признаками биоповреждения [5].

По данным Бюллетеня бельгийской коллекции микроорганизмов [6], в разных регионах от 5 до 50% че-

ловеческой популяции страдают аллергической зависимостью от АГ плесневых грибов. Первые места в городских условиях занимают роды *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, широко распространенные на территории России и сопредельных стран. Опубликовано множество данных о росте преобладания в почве и воздухе городов микроскопических грибов по сравнению с другими микроорганизмами. Это связано с загрязнением почвы производственными и бытовыми органическими отходами, а также недостаточной очистки городов от опадающей листвы деревьев.

Во всем мире растет заболеваемость аллергиями, в том числе БА [7]. Не является ли причиной этого роста биологическое загрязнение городской среды? До сих пор дома в городах строятся без надежной защиты от биоповреждения, без гарантии от затопления собственными внутренними водами. Следовательно, до 20% жителей городов — лиц с атопическим реагированием на АГ — потенциальные больные аллергиями.

Микогенная респираторная аллергия. Аллергический микогенный ринит проявляется затруднением носового дыхания, выделением серозного, слизистого секрета из носа, приступами чихания, ощущением инородного тела в полости носа. Риноскопия выявляет бледность и отечность слизистой оболочки средней носовой раковины. При цитологическом анализе отделяемого из носа определяются эозинофилы, в ранней стадии процесса — базофилы. Если в процесс вовлекаются слизистые оболочки глотки, появляются жалобы на болезненные ощущения при глотании (аллергический назофарингит). Процесс может захватывать область гортани (аллергический ларингит) с отеком голосовых связок, что проявляется сухим, «лающим» кашлем, осиплостью голоса, в тяжелых случаях развивается стеноз гортани («ложный круп»). Такие состояния чаще развиваются у детей, склонных к экссудативным реакциям.

Аллергический микогенный трахеит и трахеобронхит проявляются приступообразным сухим навязчивым кашлем. Аускультативно определяется жесткое дыхание, сухие хрипы.

Микогенная бронхиальная астма. Возможны несколько вариантов микогенной БА.

1. Атопическая БА

— бытовая БА, ее причины: домашняя пыль, споры плесневых грибов;

— экологически обусловленная микогенная БА возникает в районах расположения заводов по производству генетически чужеродных для человека продуктов — гаптенных или готовых антигенов для их жителей; в таких условиях возможны массовые вспышки аллергозов среди детей и взрослых;

— профессионально обусловленная БА у сотрудников гидролизного производства, птицефабрик и животноводческих хозяйств;

2. Инфекционно-зависимая БА

— микогенная БА с интрапульмональной локализацией очага инфекции;

— микогенная БА с экстрапульмональной локализацией очага инфекции.

3. Обособленные нозологические формы микогенных респираторных аллергозов:

- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- экзогенный аллергический альвеолит, заболевание преимущественно сельских жителей, в последние годы встречается реже, чем в прошлом.

Атопическая БА развивается при попадании спор плесневых грибов или мелкодисперсных продуктов микробиологических производств извне. Основной клинический признак астмы — приступ удушья с затруднением выдоха, возникающий в результате спазма гладкой мускулатуры бронхов и нарушения бронхиальной проводимости. Развитию приступа предшествуют продромальные симптомы: заложенность носа, секреция, чихание, часто мучительный коклюшеподобный кашель. Приступ астмы почти всегда наступает вечером или ночью. В тяжелых случаях вследствие длительного бронхоспазма развивается картина «немого» легкого, возникают ателектатические и эмфизематозные участки легкого, нарастает дыхательная недостаточность.

При длительном контакте с клетками и спорами грибов в организме образуются преципитирующие антитела класса IgG, они связывают поступающие АГ в иммунные комплексы, в межальвеолярных перегородках развивается интенсивный аллергический процесс III типа. Доказано, что грибы *Aspergillus*, *Candida* и другие могут активизировать комплемент по альтернативному пути, и, следовательно, вызывать воспалительный процесс.

Бытовая микогенная БА возникает в условиях образования колоний плесневых грибов в жилищах и системе вентиляции. При этом воздух помещений загрязняется спорами плесневых грибов, составляющих часть неседиментирующей пыли. По нашему опыту, опасность сенсибилизации спорами плесневых грибов возникает при степенях загрязнения воздуха, превышающих 500 колониеобразующих единиц (КОЕ) грибов, то есть спор, в 1 м³ воздуха. Именно этот уровень — 500 КОЕ в 1 м³ воздуха — рекомендован ВОЗ для жилых помещений [7]. По нашим наблюдениям опасность развития микогенной аллергии формируется в следующих условиях [2]. Видимые перманентно существующие колонии плесени в квартире всегда представляют угрозу создания опасных для здоровья уровней контаминации воздуха помещения, они служат источником грибкового загрязнения воздуха. Другими источниками загрязнения воздуха могут оказаться залитый водой подвал, стройплощадка, соседнее здание в состоянии ремонта или расположенный в непосредственной близости от жилья мусоросборник (городская помойка).

Примером экологически обусловленной микогенной БА может служить массовая заболеваемость респираторными аллергозами в районах микробиологического синтеза для получения кормовых добавок из непищевого сырья. В семидесятые — восьмидесятые годы XX века в СССР было налажено крупнотоннажное производство кормового продукта — паприна, по сути своей дрожжевой биомассы не патогенного

для человека штамма *Candida maltoza*. Готовый продукт — дрожжевая масса — высушивался до порошкообразного состояния, при этом часть порошка попадала в воздух жилых районов и сенсибилизировала население. Только закрытие крупнотоннажного производства кормовых дрожжей на всей территории СССР привело к ликвидации вспышек массовой БА.

Инфекционно-зависимая микогенная БА протекает в двух вариантах: интрапальмональная (источник сенсибилизации — в органах дыхания) и экстрапальмональная (источник сенсибилизации — за пределами легких, например, дисбиоз толстой кишки с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida*).

В диагностике микогенной бронхиальной астмы большое значение приобретает выяснение этиологии и эпидемиологии болезни.

Клинические признаки микогенных аллергозов неспецифичны. И в патогенезе микогенной БА нет таких механизмов, которые требовали бы иного, чем при других вариантах БА, патогенетического лечения. Поэтому больной микогенной БА может длительное время получать стандартную терапию, основу которой составляют ингаляционные глюкокортикостероиды. Вместе с тем, установление микогенного компонента в патогенезе астмы может помочь врачу принять действенные меры, направленные на устранение микотического аллергена. Только правильно собранный анамнез может явиться поводом для рекомендации о микологическом обследовании квартиры.

Рост плесени на стенах и других поверхностях квартиры после протечек или в результате поступления влаги из подвалов или водных коммуникаций (водоснабжение, отопление или канализация) должны послужить мотивом микологического обследования квартиры и самого пациента. Обнаружение повышенного количества спор грибов в воздухе жилых помещений продиктует вполне определенные действия для устранения источника загрязнения квартиры. С другой стороны, микологическое обследование пациента и обнаружение у него микогенной сенсибилизации должно быть отправным моментом для поисков источника аллергена, то есть, прежде всего, обследования места жительства. Следовательно, к микогенной аллергии всегда нужно относиться как к инфекционному заболеванию, только источником аллергена может быть в одних случаях внешний, в других внутренний очаг инфекции.

В диагностике БА, кроме данных анамнеза и клинической картины болезни, имеет значение определение функции внешнего дыхания, общий анализ крови с определением количества эозинофилов, рентгенологическое исследование легких [8]. Учитывая частоту микогенного варианта БА, необходимы микроскопия и посев мокроты или бронхоальвеолярных смывов на специальные среды для выявления грибкового компонента, определение общего IgE в сыворотке крови, исследования с АГ микромицетов для выявления специфических IgE и IgG. И АГ, и АТ могут длительно циркулировать в крови даже после успешного окончания лечения. В таких случаях нужно проследить их динамику, снижение их уровня при после-

довательном исследовании укажет на ожидаемый эффект терапии [9, 10].

Критериями диагноза, таким образом, должно быть сочетание типичной клиники БА и положительных проб с АГ грибов. Идеально для диагноза микогенной аллергии установление источника аллергена. Обнаружение самих возбудителей при микроскопии биоматериалов, полученных от больного или в посевах не обязательно для диагностики атопических форм микогенной аллергии. Их выявление подтверждает диагноз, а отсутствие не служит основанием для его исключения.

У взрослых и детей старших возрастов могут быть проведены и кожные пробы с аллергенами грибов, предпочтительно уколочным методом, однако они не обязательны, если диагноз доказан другими приемами. Детям до 5 лет проведение аллергических кожных проб противопоказано.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) выделен в самостоятельную клиническую форму хронического специфического микогенного воспаления бронхов с развитием реакции гиперчувствительности I и 3 типов при колонизации дыхательных путей *Aspergillus* spp. [11].

Способствуют заболеванию врожденная предрасположенность к атопическим реакциям, загрязнение воздуха спорами мицелиальных грибов. У больных АБЛА происходит снижение количества и активности специфических Th2-, CD4+ клеток крови. В течение заболевания в бронхах образуются мукоидные пробки, содержащие плесневые грибы и сопровождающиеся формированием проксимальных бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов в лёгких. В поздние стадии заболевания развивается фиброз лёгких.

Основной клинический признак АБЛА: постоянный или приступообразный бронхообструктивный синдром, являющийся поводом для постановки диагноза БА, с которым больной может наблюдаться и лечиться длительное время; картина дополняется мигрирующими инфильтратами в лёгких, болями в грудной клетке. При кашле выделяется мокрота с коричневыми включениями и слизистыми пробками, содержащими элементы грибов.

По поводу бронхоспазма больным назначают глюкокортикостероиды (ГКС), приводящие к ремиссии заболевания, однако по мере лечения развивается резистентность к стероидам, начинается новое обострение на фоне кортикостероидной зависимости. Постепенно в сроки до 10–11 лет развивается фиброз лёгких и недостаточность функции внешнего дыхания. С учетом этой особенности — зависимости течения болезни от применения стероидной терапии — принято выделять пять стадий заболевания: I — острая, II — ремиссия на фоне применения стероидов, III — обострение, IV — глюкокортикостероидозависимая астма и V — фиброз. У больных АБЛА без применения ГКС не отмечается такой периодичности, ухудшение состояния происходит постепенно по мере прогрессирования структурных и функциональных изменений легких и бронхов.

Диагностика АБЛА строится на данных аллерго-микологического обследования. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса. В ранние стадии АБЛА выявляются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения системных стероидов, признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом кольца). В поздние стадии — двусторонние проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы, признаки фиброза и утолщения плевры, выявляемые методом КТ. На ранних стадиях АБЛА находят признаки бронхиальной обструкции, а по мере прогрессирования болезни — сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Методами микроскопии и посева мокроты можно выделить *Aspergillus* spp., что подтверждает микотическую колонизацию бронхов. Эозинофилия более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ характерна для первой стадии и обострения болезни. Во время ремиссии и на стадии фиброза количество эозинофилов может становиться нормальным.

При АБЛА значительно повышается, особенно на ранних стадиях, ещё до клинических проявлений и при обострениях, уровень общего IgE в сыворотке крови — более 1000 мкг/л. Во время ремиссии на поздних стадиях количество общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остается выше нормальных показателей. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* spp. выявляют в начале или при обострении заболевания. Кожная проба с антигеном грибов рода *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Кроме того, сама проба может вызвать обострение АБЛА. Помимо применения перечисленных диагностических методов, необходимо микологическое обследование жилых и больничных помещений.

Критерии диагностики АБЛА:

- бронхообструктивный синдром;
- мигрирующие инфильтраты на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких;
- проксимальные бронхоэктазы;
- увеличение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови (более $0,4 \times 10^9/\text{л}$);
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
- выявление специфических IgE и IgG к *Aspergillus* spp. в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* spp.
- выделение *Aspergillus* spp. из мокроты и бронхоальвеолярного смыва.

Для постановки диагноза АБЛА необходимо не менее 6 из представленных критериев диагностики. В то же время, достаточно убедительны для постановки диагноза и начала лечения и 4 критерия: бронхообструктивный синдром, мигрирующие инфильтраты в лёгких, высокая эозинофилия и положительная одна из серологических проб с АГ мицелиальных грибов.

Лечение микогенной аллергии в атопическом варианте проводится общепринятыми методами, рекомендованными современными международными соглаше-

ниями. Предпочтительно назначение стероидов в ингаляционной форме, дозирование проводится по общепринятым методам лечения бронхиальной астмы.

Решающее значение в лечении микогенной аллергии имеет выявление источника сенсибилизации и его устранение. Это помогает не только продлить ремиссию, но во многих случаях может способствовать практическому излечению от болезни. Устранение внешнего источника сенсибилизации, например, ремонт дома или переселение в другое жилище, быстро приводит к элиминации аллергена из организма. Сложности может представить эндогенный очаг сенсибилизации. Помочь больному в этом случае может только лечение современными противогрибковыми средствами системного действия. При повышенной пролиферации грибов рода *Candida* в толстой кишке следует провести лечение дисбиоза, с применением, кроме пробиотиков, противогрибковых препаратов «просветного» действия, в частности нистатина или натамицина. При других локализациях инфекции этого недостаточно, потому что эти препараты не всасываются в органах пищеварения. Препарат выбора лечения кандидоза внутренних органов, в том числе бронхов или легких — флуконазол. Мицелиальные, в том числе плесневые, грибы к флуконазолу не чувствительны. Реальный выбор препарата для лечения висцеральных микозов, вызванных мицелиальными грибами, невелик — это амфотерицин-В, итраконазол, вориконазол, каспофунгин, позаконазол. Их назначают в дозах, указанных в формулярах по лечению микотической инфекции. Все виды противомикробной терапии при микогенной аллергии применяют только после купирования бронхоспастического синдрома на фоне продолжения стероидной терапии. Несоблюдение этого правила может повлечь за собой утяжеление синдрома бронхиальной обструкции, особенно при АБЛА, по причине массового поступления АГ грибов, освободившегося в результате лизиса клеток антимикотиками, в ткани больного.

И врач, и больной должны знать, что связь аллергического заболевания, вызванного микроскопическими грибами, с процессами биодеструкции здания, подтвержденная судебно-медицинской экспертизой, даёт основание для возмещения больному в судебном

порядке материального, физического и морального ущерба за счёт виновного в создании условий для роста плесневых грибов в жилых или производственных помещениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Heineman S., Van Hout G., Holand N.* Contamination of indoor environment and air conditioning. / 2nd meeting of the European Confederation of medical mycology (ЕСММ). – Brussels, April 27–29, 1995.
2. *Антонов В.Б., Беляков Н.А., Васильева Н.В. и др.* под ред. Щербо А.П. и Антонова В.Б. /Биоповреждения больничных зданий и их влияние на здоровье человека. Санкт-Петербург. 2008. 232 с.
3. *Марфенина О.Е.* Антропогенная экология почвенных грибов. М. 2005. С. 196.
4. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. /Руководство для врачей. М. 2008. 335 с.
5. *Гамиля Абду Сауд.* Респираторные микоаллергозы и пневмомикозы у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук – СПб. 1999. С. 25.
6. *BCCM Newsletter Edition 16 Nov. 2004.* P. 1–3.
7. *WHO.* Indoor air quality: biological contaminants. // Report on a WHO meeting. Copenhagen: WHO Regional publications.–1990.– № 31. P. 1–67.
8. *Соболев А.В. и Васильева Н.В. в кн. Г.Б.Федосеева и В.И.Трофимова* «Бронхиальная астма». Санкт-Петербург. 2006. 308 с.
9. *Антонов В.Б., Аравийский Р.А., Горшкова Г.И. и др.* В кн. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. А.И.Карпищенко. СПб.1999. Том. 2. Гл. 25.
10. *Аравийский Р.А., Климко Н.Н., Васильева Н.В.* Диагностика микозов. СПб. 2004.
11. *Rosenberg M., Patterson R., Mintzer R.* Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis //Ann. Intern. Med. – 1977. – V. 86. – P. 405–414.
12. *Антонов В.Б., Митрофанов В.С., Соболев А.В., Яробкова Н.Д.* Лечение бронхолегочного аспергиллёза с аллергическими проявлениями. //Тер. архив. – 1994. – Т.66, № 3. – С.61–63.

МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ*А.Н. Богданов, В.И. Мазуров*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

MEGALOBLASTIC ANEMIAS*A.N. Bogdanov, V. I. Mazurov*

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© А.Н.Богданов, В.И.Мазуров. 2010 г.

Представлены данные о диагностике, дифференциальной диагностике и лечении мегалобластных анемий (В₁₂-дефицитных и фолиеводефицитных). Описаны этиология и патогенез, клинические особенности этих типов анемий, принципы лабораторной диагностики, современные методы лечения.

Ключевые слова: мегалобластные анемии, В₁₂-дефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, клинические данные, анализ крови, дифференциальный диагноз, лечение.

An information on diagnostic methods, differential diagnosis and treatment of megaloblastic anemias (В₁₂- and folic deficiency) are revealed in the lecture. Etiology and pathogenesis, clinical findings in the types of anemias, principles of laboratory diagnosis, modern methods of treatment were described.

Key words: megaloblastic anemias, В₁₂-deficiency anemia, folic deficiency anemia, clinical findings, blood analysis, differential diagnosis, treatment.

Мегалобластные анемии — группа наследственных и приобретенных анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК. Важнейшим признаком этих анемий является мегалобластный эритропоэз в костном мозге: эритроидные клетки имеют больший, чем в норме, размер, нежную структуру ядерного хроматина и диссоциацию созревания ядра и цитоплазмы. В периферической крови выявляются макроциты и мегалоциты.

Основные причины мегалобластных анемий представлены в таблице.

чения площади мембраны эритроцитов (заболевания печени, после спленэктомии); в) при рефрактерных анемиях (вариант миелодиспластического синдрома); г) в других ситуациях (алкоголизм, гипотиреоз).

В₁₂-ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Первое клиническое описание заболевания сделал в 1849 году Т. Addison. Термин «пернициозная» (злокачественная) анемия предложил в 1872 году А. Biermer, поскольку во всех случаях наступал летальный исход.

Таблица

Основные причины мегалобластных анемий

Характер дефицита	Причины дефицита
Дефицит витамина В ₁₂	Пищевой дефицит Уменьшение секреции внутреннего фактора при атрофическом гастрите (В ₁₂ -дефицитная анемия) после гастрэктомии, резекции желудка Заболевания тонкой кишки (энтерит, дивертикулез, резекция) Мальабсорбция внутреннего фактора (врожденная или индуцированная медикаментами)
Дефицит фолиевой кислоты	Пищевой дефицит Повышенное потребление (алкоголизм, цирроз печени, беременность, детский возраст, заболевания с быстрой клеточной пролиферацией)
Комбинированный дефицит В ₁₂ и фолиевой кислоты	Глютеновая энтеропатия Спру
Приобретенные нарушения синтеза ДНК	Дефицит ферментов, участвующих в метаболизме фолатов Дефицит транскобаламина II
Медикаментозные и токсические нарушения синтеза ДНК	Прием цитостатических препаратов (антагонистов фолиевой кислоты, пуринов и пиримидина, алкилирующих препаратов), триметоприма, оральных контрацептивов, антиконвульсантов

Макроцитоз может наблюдаться не только при мегалобластном, но и при нормобластном типе кроветворения: а) при усилении эритропоэза (постгеморрагические и гемолитические анемии); б) в случае увели-

В 1934 году G. Minot и W. Murphy были удостоены Нобелевской премии за открытие способа излечения этого заболевания с помощью печеночной диеты (одновременно с ними Нобелевскую премию получил G. Wipple

за лечение аналогичной диетой постгеморрагической анемии). Позднее было установлено, что причиной пернициозной анемии является дефицит витамина В₁₂, и заболевание получило современное название.

В среднем в популяции частота впервые выявленной В₁₂-дефицитной анемии составляет 10–20 случаев на 100 тыс. населения в год. С возрастом заболеваемость возрастает: у людей старше 60 лет дефицит витамина В₁₂ обнаруживается в 2%, старше 70 лет — в 6–7% случаев. В этой связи в ряде стран у пожилых лиц уровень витамина В₁₂ определяют при диспансеризации. Крайне редко В₁₂-дефицитная анемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и манифестирует в детском возрасте.

Обмен витамина В₁₂ в организме. В отличие от других витаминов группы В, витамин В₁₂ не синтезируется растениями, но продуцируется многими бактериями. Часть кобаламинов синтезируется в толстой кишке у животных. У человека кобаламины содержатся в толстой кишке, но не абсорбируются. В этой связи источником поступления в организм витамина В₁₂ являются только продукты животного происхождения (мясо, субпродукты, яйца, сыр, молоко). Ежедневно человек получает с пищей 5–15 мкг витамина В₁₂, запасы которого составляют 3–5 мг (поэтому дефицит проявляется только через 4–6 лет после прекращения его поступления). После высвобождения в желудке кобаламин связывается с внутренним фактором (гликопротеином, который секретируется париетальными клетками желудка). Комплекс «витамин В₁₂-внутренний фактор» контактирует со специальными рецепторами для внутреннего фактора в слизистой оболочке подвздошной кишки, после чего распадается. Витамин В₁₂ проникает через стенку кишки в кровь, где связывается с транскобаламином II, передающим витамин В₁₂ в костный мозг (для эритропоэза) и печень (основное депо витамина В₁₂).

В организме имеются два кофермента витамина В₁₂: метилкобаламин (необходим для нормального развития кроветворных и эпителиальных клеток) и дезоксикобаламин (участвует в метаболизме жирных кислот). В этой связи при дефиците витамина развиваются нарушения гемопоэза, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и демиелинизация нервных волокон.

Этиология и патогенез. Главная причина дефицита витамина В₁₂ — нарушение его всасывания вследствие:

- снижения секреции внутреннего фактора (атрофический гастрит, резекция желудка, гастрэктомия, аутоантитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору);

- заболеваний тонкой кишки (энтерит, резекция, дивертикулез, лимфома, спру);

- конкурентного поглощения витамина В₁₂ при инвазии широким лентецом (дифиллоботриоз), дисбактериозе (при синдроме слепой петли, стриктурах тонкой кишки);

- неадекватного поступления с пищей (вегетарианство);

- приема ряда медикаментов (колхицин, аминосалициловая кислота, хлористый кальций);

- нарушения синтеза и структуры транскобаламина II.

В 90% случаев В₁₂-дефицитная анемия развивается при тяжелом атрофическом гастрите. К снижению секреции внутреннего фактора приводят также гастрэктомия или резекция двух третей желудка (при этом одновременно возможно развитие железодефицитной анемии). У 20–30% пациентов в патогенезе имеют значение генетические факторы. Это подтверждается достоверно более частым обнаружением антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору у больных, родственники которых страдали В₁₂-дефицитной анемией. Установлено также, что В₁₂-дефицитная анемия несколько чаще встречается у лиц с А (II) группой крови и голубоглазых блондинов. В этой связи отмечается увеличение частоты заболевания в странах Северной Европы.

Иногда встречаются врожденные формы заболевания, обусловленные дефицитом внутреннего фактора, мальабсорбцией витамина В₁₂, дефицитом транскобаламина II. Для лечения всех наследственных форм заболевания также используется витамин В₁₂.

Клиническая картина. Классическая картина В₁₂-дефицитной анемией включает три основных синдрома: анемический, поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Заболевание развивается в возрасте 50–60 лет, причем от появления первых симптомов до постановки диагноза проходит около одного года. Выделяют три степени заболевания: легкую (гемоглобин ниже нормы, но выше 90 г/л), среднюю (гемоглобин от 70 до 90 г/л) и тяжелую (гемоглобин ниже 70 г/л).

Наиболее часто у пациентов возникают жалобы, обусловленные анемией (общая слабость, утомляемость, сонливость). Патология желудочно-кишечного тракта может проявляться снижением аппетита и массы тела, неприятными ощущениями или болями в полости рта или языке («ошпаренный язык»). У 20% больных возникают симметричные парестезии в нижних и/или верхних конечностях, в более тяжелых случаях — фуникулярный миелоз, обусловленный демиелинизацией задних и боковых столбов спинного мозга (нарушения походки, расстройства мочеиспускания, нарушения зрения). Может возникать субфебрилитет, при нейтропении — инфекционные осложнения.

Из анамнеза важно выяснить наличие гастрэктомии, резекции желудка, заболеваний тонкой кишки или его резекции, дифиллоботриоза, злокачественных новообразований, характер принимаемых медикаментов.

При объективном обследовании выявляются бледность кожи с лимонным оттенком, иногда — субиктеричность склер и желтушность кожи. Несмотря на тромбоцитопению, геморрагический синдром отмечается крайне редко, поскольку функция тромбоцитов не нарушена. У 20–25% больных наблюдается глоссит (участки воспаления, атрофия сосочков, реже — «лакированный» язык). В ряде случаев отмечается незначительная спленомегалия, обусловленная вторичным гемолизом (обычно лишь при инструментальном обследовании). При исследовании сердечно-сосудистой

системы могут выявляться тахикардия, ослабление I тона, систолический шум на верхушке сердца. При поражении нервной системы обнаруживается повышение или снижение рефлексов, положительная проба Ромберга, симптом Бабинского. Ментальные нарушения варьируют от легкой раздражительности до деменции и психотических расстройств.

Классическая картина В₁₂-дефицитной анемии в настоящее время наблюдается редко. Более чем в 90% случаев заболевание характеризуется только анемическим синдромом.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Клинический анализ крови. Выявляется гиперхромная анемия (уровень эритроцитов снижен в большей степени, чем гемоглобина). Гиперхромия проявляется повышением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН) более 35 пг (пикограммов) или цветового показателя более 1,1. Отмечается также увеличение среднего объема эритроцита (MCV) свыше 100 фемтолитров (фл), нередко — более 120 фл. При сочетании В₁₂-дефицитной и железодефицитной анемии MCV может оставаться в пределах нормы. При просмотре мазка крови выявляются макроцитоз, мегалоцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз. Нередко в периферической крови отмечаются единичные нормоциты и мегалобласты, полихромазия. Количество ретикулоцитов снижено, реже нормально. Через 5–8 дней лечения витамином В₁₂ развивается ретикулоцитарный криз — увеличение количества ретикулоцитов до 200–300% более, что подтверждает диагноз. Количество лейкоцитов обычно несколько снижено. В типичных случаях выявляется сдвиг в лейкоцитарной формуле «вправо» (гигантские сегментоядерные нейтрофилы с гиперсегментированными ядрами, имеющими 6 и более сегментов). У некоторых больных снижено количество тромбоцитов, но функция их сохранена.

Миелограмма. Цитологическое исследование аспирата костного мозга — важнейший метод диагностики В₁₂-дефицитной анемии. В миелограмме при нормальном или повышенном количестве миелокариоцитов отмечается выраженная гиперплазия эритроидного ростка и мегалобластный тип кроветворения. Резко уменьшено число оксифильных форм мегалобластов («синий костный мозг»), обнаруживаются полисегментированные и гигантские клетки нейтрофильного ряда. Лейкоэритробластическое соотношение составляет 1:1 и менее. В ряде случаев уменьшается количество мегакариоцитов, обнаруживаются гигантские многолопастные мегакариоциты с нарушением отщепления тромбоцитов.

Исследование миелограммы информативно только до лечения витамином В₁₂. В аспирате костного мозга, полученного даже после одной инъекции витамина В₁₂, исчезают мегалобласты, а мегалобластный тип кроветворения сменяется нормобластным. В то же время сохраняются качественные изменения клеток нейтрофильного ряда, что помогает поставить правильный диагноз.

Биохимическое исследование. Основной лабораторный признак заболевания — снижение содержания витамина В₁₂ в сыворотке и/или повышение уровня метилмалонового альдегида в сыворотке крови и в моче (в настоящее время во многих странах это считается достаточным для диагностики). Уровень ферритина нормален или несколько повышен (при сочетании с железодефицитной анемией нередко снижен). Возможна умеренная гипербилирубинемия за счет свободного билирубина.

Исследование кала необходимо для исключения инвазии широким лентецом.

Инструментальные исследования. Основную роль играет фиброгастроскопия (подтверждение атрофического гастрита, исключение опухоли желудка).

Больным В₁₂-дефицитной анемией показана консультация невролога для исключения поражения нервной системы (фуникулярный миелоз).

Диагноз и дифференциальный диагноз. В₁₂-дефицитная анемия не всегда диагностируется своевременно. Основная причина ошибок заключается в том, что часто до уточнения вида анемии врачи назначают комбинированное лечение (препараты железа, поливитамины, содержащие фолиевую кислоту, витамин В₁₂), основываясь только на показателях периферической крови. Затруднения возможны также при сочетании В₁₂-дефицитной и железодефицитной анемии.

Прежде всего, необходимо дифференцировать В₁₂-дефицитную анемию с другими анемиями. Нередко больным ошибочно ставится диагноз гемолитической анемии в связи с гемолитическим синдромом и повышением содержания билирубина, что может быть обусловлено длительно существующим заболеванием и предшествующей патологией печени. Вероятность ошибки увеличивается, если исследование периферической крови проводится на фоне лечения витамином В₁₂ или поливитаминами, содержащими фолиевую кислоту. Правильной диагностике помогает оценка качественных изменений эритроцитов и нейтрофилов в препаратах периферической крови и костного мозга.

В ряде случаев при В₁₂-дефицитной анемии отмечается выраженная лейкопения (до $1,5 \times 10^9$ /л) и тромбоцитопения (до $40-50 \times 10^9$ /л), что заставляет предполагать апластическую анемию. Цитологическое и гистологическое исследование костного мозга, динамика гемограммы (нормализация количества лейкоцитов и тромбоцитов через 7–10 дней лечения витамином В₁₂) позволяют поставить правильный диагноз.

Характерные для В₁₂-дефицитной анемии изменения периферической крови (панцитопения, макроцитоз) и костного мозга (мегалобластный эритропоэз) могут встречаться при остром эритроидном лейкозе и миелодиспластических синдромах. Диагностике помогает комплексная оценка показателей гемограммы и миелограммы, при необходимости используют данные иммунофенотипирования, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований.

Лечение. Для профилактики дефицита витамина В₁₂ следует включать в рацион достаточное количество животной пищи (мясо, субпродукты, сыр, яйца, молоко).

При развитии В₁₂-дефицитной анемии необходимо назначение витамина В₁₂. При инвазии широким лентецом дополнительно следует провести дегельминтизацию.

В настоящее время для лечения используются два препарата: гидроксикобаламин и цианокобаламин. Витамин В₁₂ может назначаться внутрь в очень больших дозах (5–10 мг) в течение 4–6 недель, однако значительно удобнее парентеральное назначение препарата, которое используется повсеместно. В России применяется цианокобаламин в дозе 400–500 мкг 1 раз/сут в течение 4–6 недель. При фуникулярном миелозе ежедневная доза увеличивается до 1000 мкг.

При адекватной терапии отчетливое улучшение самочувствия и нормализация картины костного мозга наступает через 2–3 дня, ретикулоцитарный криз — через 4–8 дней, нормализация уровня гемоглобина, эритроцитов и MCV — через 25–30 дней. Лечение витамином В₁₂ устраняет парестезии (не ранее, чем через 4–6 месяцев), однако развившийся фуникулярный миелоз до конца не регрессирует.

К побочным эффектам при лечении цианокобаламином относится гипокалиемия, она может способствовать развитию нарушений сердечного ритма, особенно у пожилых больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Во всех случаях В₁₂-дефицитной анемии использование оксикобаламина или цианокобаламина должно привести к быстрой и стойкой ремиссии заболевания. Неэффективность терапии свидетельствует о неправильном диагнозе.

Трансфузии эритроцитарной массы больным с тяжелой В₁₂-дефицитной анемией проводят только по жизненным показаниям (гемодинамические нарушения).

После достижения ремиссии с целью вторичной профилактики больные должны пожизненно получать витамин В₁₂ (400–500 мкг один раз в месяц или курсами по 5–10 инъекций 400–500 мкг 2–3 раза в год).

К наиболее серьезным отдаленным осложнениям относятся злокачественные опухоли желудка: частота развития рака желудка у больных В₁₂-дефицитной анемией в 3–5 раз выше, чем в популяции. Кроме того, при В₁₂-дефицитной анемии повышен риск колоректального рака и карциноидных опухолей тонкой кишки.

ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ

Первое описание этого вида анемии сделал L. Wills в 1931 г. Название «фолиевая кислота» обусловлено тем, что впервые она была получена из листьев (*folium*) шпината. Фолиеводефицитные анемии встречаются реже В₁₂-дефицитных, статистические данные о ее распространенности отсутствуют.

Обмен фолиевой кислоты. Фолаты синтезируются высшими растениями и микроорганизмами. Абсорбция фолатов происходит в тощей кишке, а основным депо является печень. Коэнзимы фолиевой кислоты (прежде всего тетрагидрофолиевая кислота) необходимы для синтеза пуринов и пиримидина, образования метионина. Запасы фолиевой кислоты в организме человека составляют 10–12 мг, ежедневная потребность — 0,1 мг. В отличие от витамина В₁₂, истощение запасов фолатов наступает уже через несколь-

ко недель после прекращения поступления. Организм человека получает фолаты только с пищей (мясо, субпродукты, свежие овощи и фрукты). В этой связи повышенный риск развития фолиеводефицитной анемии имеют бедные слои городского населения. Кроме того, потребность в фолатах резко возрастает при беременности, быстром росте ребенка.

Выделяют количественный и качественный дефицит фолиевой кислоты. Количественный дефицит обусловлен ее недостаточным поступлением или повышенной потребностью. Качественный дефицит развивается при невозможности образования активных метаболитов фолиевой кислоты. В ряде случаев (глутеновая энтеропатия, спру) может наблюдаться комбинированный дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂.

Этиология и патогенез. Основные причины дефицита фолиевой кислоты:

- недостаточное поступление с пищей или ее неправильное приготовление (фолиевая кислота, в отличие от витамина В₁₂, разрушается при хранении, воздействии света, приготовлении и обработке пищевых продуктов);
- нарушение всасывания (глутеновая энтеропатия, энтериты, спру, алкоголизм, прием антиконвульсантов);
- повышенный расход (беременность, быстрый рост, наследственные гемолитические анемии);
- нарушение обмена фолиевой кислоты при циррозе печени, инфекциях, новообразованиях, приеме медикаментов (метотрексат, триметоприм).

Нередко наблюдается сочетание нескольких факторов, которые способствуют развитию дефицита фолатов (неполноценное питание и беременность; талассемия, беременность и инфекция мочевыводящих путей и др.).

Клиническая картина. Наиболее часто больные жалуются на снижение аппетита, общую слабость, мышечные боли. Возможно повышение температуры тела до субфебрильной. У ряда больных отмечаются синдром мальабсорбции и диарея.

В анамнезе часто отмечаются алкоголизм, беременность, гемолитическая анемия, прием определенных медикаментов, поражение тонкой кишки, синдром слепой петли. Фолиеводефицитная анемия утяжеляет течение психических заболеваний (эпилепсии, шизофрении). Возможны осложнения в период беременности и родов (выкидыши, кровотечения, отслойка плаценты, недоношенность, мертворождение и др.).

При обследовании отмечают бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, иктеричность склер, возможны умеренные отеки, увеличение печени. Развитие глоссита и атрофического гастрита нехарактерно. В некоторых случаях, особенно у пожилых, выявляются психические изменения вплоть до деменции. Характерная для фуникулярного миелоза неврологическая симптоматика отсутствует.

Данные лабораторных и инструментальных исследований. *Клинический анализ крови.* Изменения идентичны таковым при дефиците витамина В₁₂, но степень их выраженности обычно меньше. Ретику-

лоцитарный криз развивается через 5–8 дней лечения фолиевой кислотой.

Миелограмма — мегалобластный тип кроветворения.

Определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах в большинстве стран считается достаточным критерием для диагностики фолиеводефицитной анемии. Параллельно необходимо определять концентрацию витамина В₁₂, которая при отсутствии комбинированного дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты должна быть в пределах или выше нормы.

При дефиците фолиевой кислоты следует иметь в виду возможность наследственной гипергомоцистеинемии (мутация гена МТНFR, кодирующего фермент метилентатрагидрофолатредуктазу).

Дифференциальный диагноз проводят с другими заболеваниями, которые сопровождаются панцитопенией и гемолитическим синдромом (миелодиспластические синдромы, гемолитические анемии, острый эритроидный лейкоз, цирроз печени, макроцитоз на фоне лечения цитостатическими препаратами).

Важно провести дифференциальный диагноз между В₁₂-дефицитной и фолиеводефицитной анемией (эти заболевания могут сочетаться). При фолиеводефицитной анемии в анамнезе чаще отмечается алкоголизм, плохое питание, не развиваются глоссит, атрофический гастрит и фуникулярный миелоз. Правильному диагнозу способствует исследование содержания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Лечение. Для профилактики фолиеводефицитной анемии рекомендуются продукты с высоким содержанием фолатов (свежие овощи и фрукты). Профилактическое назначение фолиевой кислоты показано беременным, лечении противосудорожными средства-

ми и антагонистами фолиевой кислоты, при наследственных гемолитических анемиях и гипергомоцистеинемии (в последних двух случаях — практически постоянно). При целиакии необходим перевод на аглютеновую диету.

Основным препаратом для лечения фолиеводефицитной анемии является фолиевая кислота, которую назначают в дозе 5–15 мг/сут в течение 3–4 месяцев. У многих пациентов вскоре после начала терапии может возникнуть дефицит железа, о чем свидетельствует снижение MCV ниже 80 фл и уровня ферритина. В этих случаях дополнительно назначаются препараты железа внутрь. При нарушении всасывания развивается дефицит кальция и витамина D, нуждающийся в коррекции.

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Клиническая гематология*. Руководство для врачей / Под ред. А.Н.Богданова, В.И.Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2008. — С. 192–203.
2. *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови*. Руководство для практикующих врачей / под общей редакцией А.И.Воробьева. — М.: Издательство «Литтерра», 2009. — С. 552–561.
3. *Babior B.M.* Metabolic aspects of folic acid and cobalamin. *Williams Hematology*. Ed. E.Butler, M.A.Lichtman. B.S.Coller et.al.6-th Edition, 2001. — P. 305–318.
4. *Babior B.M.* The megaloblastic anemias. *Williams Hematology*. Ed. E.Butler, M.A.Lichtman. B.S.Coller et. al. 6-th Edition, 2001. — P. 442–445.

УДК 616.831.38-008.811.1-053.32

**ВЕНТРИКУЛОСУБГАЛЕАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ
ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПОСТГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ГИДРОЦЕФАЛИИ
У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ****Часть 1***А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова*Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Россия**VENTRICULOSUBGALEAL SHUNTING IN TREATMENT OF PROGRESSING
POSTHEMORRHAGIC HYDROCEPHALY AT PRETERM INFANTS****Part 1***A. Iova, Y. Garmashov, E. Krukov, D. Iova*St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
St-Petersburg Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics, Russia

© А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Д.А. Иова. 2010 г.

Работа посвящена анализу перспектив вентрикулосубгалеального шунтирования (ВСШ) в лечении прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии (ППГГ) у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК). Представлены различные методики ВСШ, обсуждаются их преимущества и недостатки. Показано, что у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с ВЖК и ППГГ наиболее перспективным методом временного дренирования цереброспинальной жидкости является ВСШ резервуар-катетером.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, внутрижелудочковые кровоизлияния у новорожденных, прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, вентрикулосубгалеальный шунт, субгалеальный шунт, вентрикулярные резервуары, резервуар-катетер, нейрохирургия новорожденных, гипертензивная гидроцефалия, острая травма головы, хронические субдуральные гематомы, временное дренирование внутричерепных полостей.

Work is devoted the analysis of prospects of ventriculosubgaleal shuntings (VSS) in treatment of a progressing posthemorrhagic hydrocephaly at preterm infants. Various techniques of the VSS are presented, their advantages and disadvantages are discussed. It is shown that at newborns with low and extremely low mass of a body at a birth the most perspective is application of technology of the ventriculosubgaleal shuntings by a reservoir-catheter.

Key words: Preterm infants, intraventricular hemorrhage (IVH) in neonates, progressing posthemorrhagic hydrocephaly, ventriculosubgaleal shunts, subgaleal shunts, ventricular reservoirs, ventricular reservoir-catheter, neurosurgery of newborns, hypertensive hydrocephalus, acute head trauma, chronic subdural hematoma, temporary diversion of cerebrospinal fluid.

Используемые сокращения:

ВЖК	— внутрижелудочковые кровоизлияния
ВПШ	— вентрикулоперитонеальное шунтирование
ВСШ	— вентрикулосубгалеальное шунтирование
ВЧД	— внутричерепное давление
МВП	— многократные вентрикулярные пункции
МЛП	— многократные люмбальные пункции
НВД	— наружное вентрикулярное дренирование
ОНМТ	— очень низкая масса тела
ПГ	— прогрессирующая гидроцефалия
ППГГ	— прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия
ПР	— подкожные резервуары
ЦСЖ	— цереброспинальная жидкость
ЭНМТ	— экстремально низкая масса тела

Общая характеристика проблемы. Появление нового контингента пациентов требует поиска технологичных максимально соответствующих его особенностям. К такому новому контингенту относятся новорожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2]. Глубоко недоношенные новорожденные составляют группу высокого риска по развитию внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК). Грозным осложнением ВЖК является прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия (ППГГ), которая в подавляющем большинстве случаев требует имплантации вентрикулоперитонеального шунта (ВПШ) [3].

В общей популяции гидроцефалия встречается у 1 из 500 детей, а среди недоношенных новорожденных — почти у половины [4].

Последние достижения перинатальной медицины, в том числе широкое использование сурфактантов, позволило снизить частоту тяжелых форм ВЖК среди недоношенных новорожденных с 50% до 38% [5, 6]. Однако в последние годы в США наметился ежегодный рост этого вида патологии в связи с выхаживанием новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении [7].

ППГГ возникает как следствие обтурации клеточными элементами крови и ее свертками ликворопроводящих путей, арахноидальных ворсин сагиттального синуса и пахионовых грануляций, ответственных за резорбцию цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [8]. Коррекция ППГГ на возможно более раннем этапе приводит не только к сохранению условно жизнеспособных нейронов, но и улучшает функцию всех жизненно важных органов и систем младенца. В этих условиях особое значение приобретает лечебное воздействие в остром периоде кровоизлияния, при несанированной ЦСЖ, когда выполнение стандартного ВПШ невозможно, а налицо выраженное прогрессирование гидроцефального синдрома.

В большинстве случаев надежная стабилизация ППГГ возникает только после ВПШ, но его проведение на самых ранних этапах ППГГ связано с риском окклюзии шунта незализованными внутрижелудочковыми свертками крови, некрозом очень тонкой кожи над резервуаром и тяжелым общим состоянием новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Оптимальным является проведение ВПШ после санации ЦСЖ и «доращивания» глубоко недоношенного новорожденного. Поскольку консервативная терапия в большинстве случаев ППГГ неэффективна, на этапе до ВПШ необходимо использовать методы временного отведения ЦСЖ. Для этого обычно применяются многократные люмбальные пункции (МЛП), многократные вентрикулярные пункции (МВП) или наружное вентрикулярное дренирование (НВД). Такая тактика вполне оправдана у доношенных новорожденных и, несмотря на ряд существенных недостатков, успешно применяется большинством нейрохирургов на протяжении многих лет [9, 10, 8, 11]. Основными недостатками приведенных методов временного дренирования ЦСЖ являются: а) потери жидкости, белков и электролитов, требующие возмещения; б) травматичность многократных пункций; в) возрастающий риск инфекции по мере удлинения сроков временного дренирования. Кроме этого, наличие НВД значительно осложняет уход за новорожденным и проведение ранней реабилитации [12]. У глубоко недоношенных новорожденных с ОНМТ или ЭНМТ эти недостатки приобретают решающее значение. Период санации ликвора и «доращивания» такого новорожденного растягивается на 1,5–2 мес. За то время, пока нельзя ставить ВПШ, развиваются грубые, часто необратимые изменения головного мозга, которые критически ухудшают качество жизни ребенка. Имплантация ВПШ в таких случаях больше направлена на сохранение жизни младенца, но уже мало влияет на повышение ее качества.

Появление этого наиболее тяжелого контингента новорожденных поставило нейрохирургов перед ди-

леммой: либо отказаться от хирургического лечения ВЖК с ППГГ у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, либо искать более щадящие и адаптированные к данному контингенту технологии.

Такая технология должна обеспечивать:

а) исключение многократных ВП или ЛП;

б) дренирование в течение 2–3 мес;

в) максимальный комфорт при уходе за новорожденным и проведении ранних реабилитационных мероприятий;

г) минимизацию потери жидкости, белков и электролитов;

д) сокращение времени нахождения в стационаре.

Значительное повышение числа недоношенных новорожденных и продолжающийся ежегодный его рост даже в высокоразвитых странах делает эту проблему в последнее время особенно актуальной [7].

Перечисленные факты привели к тому, что нейрохирурги вновь обратились к, казалось бы, уже забытому методу — вентрикулосубгалеальному шунтированию (ВСШ). С теоретической точки зрения он наиболее полно соответствует приведенным выше требованиям к временному дренированию ЦСЖ у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ. Именно это объясняет ренессанс ВСШ в неонатальной нейрохирургии. В настоящее время эта технология наиболее широко используется в неонатальных центрах США и Канады [13].

В России ВСШ применяется лишь в единичных центрах и отношение к ней среди нейрохирургов колеблется от неоправданно широкого применения до полного отрицания. Последней точки зрения придерживаются нейрохирурги, непосредственно не работающие в неонатальных центрах, где концентрируются глубоко недоношенные новорожденные, а также на основании печальных результатов у коллег, не имевших достаточного опыта или не соблюдавших основные принципы работы с субгалеальными дренажами у новорожденных.

Цель настоящей работы — на основании анализа литературных данных и собственного 15-летнего опыта оценить перспективы ВСШ-шунтирования в лечении тяжелых форм ВЖК с ППГГ у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ.

Обоснование перспектив вентрикулосубгалеального шунтирования. На основании специального обзора литературы, опубликованного в 2001 г., Whitelaw [14] пришел к заключению, что «ранние повторные пункционные приемы эвакуации ЦСЖ (ЛП и ВП) не могут быть рекомендованы для новорожденных из-за опасности развития постгеморрагической гидроцефалии», потому что при этом не было никакого статистически значимого уменьшения потребности в имплантации ВПШ, смертности и инвалидности по сравнению с консервативным лечением. Более того, увеличился риск инфекции. В том же году в другом обзоре Whitelaw et al. [15] показали, что лечение ацетазоламидом или фуросемидом не было эффективно при ППГГ и не могло быть рекомендовано.

Первоначальный оптимизм, связанный с внутрижелудочковым фибринолизисом сменился разочарова-

нием [16, 17]. В 2007 г. опубликована работа Whitelaw с соавт., в которой показано отсутствие достоверного улучшения результатов при внутрижелудочковом введении стрептокиназы новорожденным с ВЖК по сравнению с контрольными группами. Не оправдала надежд и технология DRIFT, сочетающая в себе дренирование и ирригацию желудочков головного мозга с фибринолитической терапией. С февраля 2003 г. по апрель 2006 г. в 4 перинатальных центрах Великобритании, Польши и Норвегии было проведено рандомизированное исследование 70 недоношенных новорожденных 24–34 недель гестационного возраста с ВЖК и ППГГ. Сравнили результаты технологии ДРИФТ и повторных люмбальных пункций. В группе ДРИФТ неблагоприятные исходы были у 15 (44%): 2 умерли и 13 переведены на ВПШ. При традиционной тактике — неблагоприятные исходы — у 18 детей (50%): 5 умерли и 13 имплантированы ВПШ. У 12 (35%) из 34 с ДРИФТ развилось повторное ВЖК по сравнению с 3 (8%) из 36 детей, получавших серийные люмбальные пункции. Анализ этого материала позволил авторам утверждать, что фибринолитическая терапия не имеет существенных преимуществ перед традиционной терапией в отношении частоты ВПШ и летальных исходов. В настоящее время она не может быть рекомендована для повседневной медицинской практики [11, 18].

Сегодня большое внимание уделяется применению подкожных резервуаров (ПР) для дренирования желудочков головного мозга. Их использование для временного раннего лечения ППГГ хорошо описано и применяется с 1980-х годов [19, 20]. Процедура технически относительно проста и основана на повторных чрескожных пункциях резервуара с выведением ЦСЖ. Частота пункций и объем выводимой ЦСЖ определяется чаще всего по клиническим признакам. У технологии ПР есть некоторые явные преимущества по отношению к другим методам периодического отведения ЦСЖ. При повторных поясничных пункциях можно выводить лишь небольшие объемы ЦСЖ, а чрезродничковые вентрикулярные пункции чреваты риском повреждения паренхимы и сосудов по ходу пункционных траекторий. Самые опасные осложнения ПР (до 22 %) — ликворея из области пункций, инфекция и повреждения кожи над резервуаром (из-за натяжения кожи над выпуклым и достаточно большим резервуаром или в результате многократных пункций на ограниченном участке кожи в области резервуара) [21–23]. Повторные удаления ЦСЖ из резервуара, как полагают авторы, способствует нормализации ликвородинамики и позволяет в некоторых случаях избежать постоянного шунтирования (ВПШ). Это может быть достигнуто за счет формирования искусственных путей оттока ЦСЖ, а также выведения продуктов распада крови. Частота независимости этих пациентов от ВПШ недостаточно изучена. По данным некоторых авторов, она достигает 20–30%, хотя оценка зависит от многих факторов [24, 22, 23].

Чешские авторы Horinek D. et al. [25] обобщили сведения о недостатках традиционных методов лечения

ППГГ у новорожденных. Повторные ЛП часто связаны с высоким риском инфекции и недостаточностью количества выводимой ЦСЖ. НВД более эффективен по объему выводимой ЦСЖ. Подкожные резервуары позволяют выводить достаточные объемы ЦСЖ, но это сопровождается значительным колебанием ВЧД. Внутрижелудочковая фибринолитическая терапия — многообещающий метод лечения постгеморрагической гидроцефалии, однако он требует набора большого количества исследований для его оценки.

Наиболее распространена следующая тактика. Для обеспечения санации ЦСЖ применяется НВД с помощью длинноканальных систем. После санации ЦСЖ имплантируется ВПШ (возможно, более эффективными являются шунты с программируемым клапаном). В случае окклюзионной ППГГ возможно применение эндоскопических операций [10, 13].

Способ вентрикулосубгалеального шунтирования. Впервые на возможность использования субгалеального пространства в качестве временного вместилища, способного «всасывать» ЦСЖ указывал von Mikulicz в 1893 году. Он использовал для дренирования золотую трубку, а Schramm (1899) рекомендовал кетгут. Затем технология ВСШ была забыта на многие годы.

В новейшей истории нейрохирургии первые упоминания о субгалеальном шунте не связаны с ВЖК у новорожденных. В 1977 году G.E. Perret и C.J. Graf опубликовали данные об успешном применении в университете штата Айова субгалеального шунтирования у 173 пациентов с субдуральными скоплениями [26].

В 1983 году M.H. Savitz и S.S. Katz описали 12 пострадавших с КТ признаками тяжелого ушиба головного мозга, отека и дислокации, которым авторы имплантировали ВСШ для непрерывного дренирования желудочков с их декомпрессией и отведения геморрагической ЦСЖ. Три пациента с двусторонним фиксированным мидриазом и арефлексией умерли в течение 72 часов. У девяти пациентов с триадой Кушинга (брадикардия, брадикардия и артериальная гипертензия) состояние улучшилось не сразу и им через одну неделю катетер удалили. Восемь из них выписаны домой после длительного периода реабилитации. Никаких осложнений, связанных с ВСШ, авторы не отмечали [27].

S. Constantini et al. (1986) наблюдали 4-летнюю девочку с ВПШ, у которой в правой половине головы было огромное подкожное скопление жидкости. Никаких неврологических нарушений не отмечалось, а по данным КТ обнаружены нормальные размеры желудочков. Скопление ЦСЖ возникло в связи с разъемлением элементов шунта, и субпапоневрологическое пространство служило резервуаром для ЦСЖ. Автор констатировал, что спонтанное формирование субгалеальной полости (кармана) для ЦСЖ может привести к длительной компенсации гидроцефалии [28].

Первыми ВСШ у недоношенных новорожденных с ППГГ применили S. Rahman et al., которые опубликовали свои данные в 1995 году. Анализируя материал детской клиники Little Rock (USA) авторы показали, что среди недоношенных младенцев, родившихся с весом меньше 1500 г, ВЖК встречались у 45%,

а у 40% из них развивалась ППГГ. Применение традиционных технологий не давало желаемых результатов. Поэтому авторы для временного отведения ЦСЖ у младенцев с весом менее 1500 г, которые плохо переносят имплантацию ВПШ, применили ВСШ. Этот шунт мог быть преобразован в ВПШ, когда младенец набирал достаточный вес. Авторы сообщили о 15 младенцах с ВСШ и очень хорошим временным отведением ЦСЖ без каких-либо осложнений. Кроме того, трем из этих 15 пациентов не потребовалось никакое дальнейшее лечение. Авторы сделали вывод, что ВСШ является безопасным и эффективным методом лечения недоношенных младенцев с ППГГ [29].

F. Sklar et al. (1992) для ВСШ формировали карман хирургическим путем и помещали в него дистальный конец вентрикулярного катетера. Авторы применили эту технологию у 62 недоношенных новорожденных с ВЖК и гидроцефалией. У 80% новорожденных на фоне ВСШ уменьшились желудочки, а 10% стали независимыми от ВПШ. Однако у 10% отмечены инфекционные шунтовые осложнения [30].

Канадские нейрохирурги P. Steinbok, D.D. Cochrane (1994) сообщили о случае использования ВСШ для временного лечения гидроцефалии у ребенка с многократными рецидивами инфекции ВПШ, связанными с экземой на шее. ВСШ функционировал в течение 2 мес., затем после излечения экземы ребенку осуществлена имплантация ВПШ. Это еще раз наглядно продемонстрировало потенциальные возможности субгалеального пространства в отношении резорбции ЦСЖ [31].

Бельгийские нейрохирурги (Van Calenbergh F. et al., 1996) применили временное ВСШ при опухолях мозжечка у детей. Это позволило в течение нескольких дней улучшить состояние ребенка и провести необходимые обследования без наружного дренажа. Не было никаких осложнений, связанных с процедурой. ВСШ был извлечен после удаления опухоли [32].

S. Constantini, H. Elran (1996) считают, что при тяжелых формах ВЖК (3 и 4 степени) возможна переходящая обструкция свертками крови проводящих путей и абсорбирующих зон для ЦСЖ. В этих случаях эффективным методом лечения у недоношенных новорожденных может быть ВСШ [33].

Средняя длительность функционирования шунта от 2 до 7 лет, но при ППГГ повышается риск его дисфункции [34–36]. Основной смысл применения методов временного отведения ЦСЖ — это подготовить ЦСЖ для отсроченной имплантации ВПШ в условиях минимального риска его дисфункции. Более того, у небольшой части пациентов на этапе временного дренирования восстанавливаются собственные пути оттока ликвора, и пациенты не нуждаются в установке постоянного шунта (ВПШ).

M.H. Savitz et al. (New York, США, 2000) обобщили свой 20-летний опыт применения ВСШ для отведения ЦСЖ и обеспечения временного ее всасывания в субгалеальном пространстве у 81 пациента (22 — гипертензивная гидроцефалия, 52 — острая черепно-мозговая травма и 7 — хроническая субдуральная ге-

матома). В 22 случаях проводился мониторинг ВЧД, показавший, что ВСШ обеспечивало эффективное кратковременное его снижение. Авторы утверждают, что ВСШ является простым методом для временного закрытого дренажа ЦСЖ, который позволяет избежать осложнений наружного дренирования [37–39].

V.V. Fulmer et al. (2000, США) опубликовали данные нейрохирургического отделения детской больницы университета Бирмингем в штате Алабама. Авторами в период с 1993 по 1997 годы имплантировано 37 ВСШ 32 новорожденным. Показания к операции: невозможность применения ВПШ по состоянию ЦСЖ или брюшной полости. Вентрикулярный катетер с помощью прямоугольного переходника присоединяли к отрезанной части перитонеального катетера со щелевидным клапаном (длина этой части — 3 см). Отток ЦСЖ осуществлялся в специально сформированный хирургическим путем субгалеальный карман. Причины гидроцефалии: ВЖК у 20 недоношенных новорожденных, менингит/вентрикулит — у 6, ВЖК и инфекция — у 2 и другие причины — у 4. Средний возраст новорожденного к моменту имплантации ВСШ составил 37,2 недели (33,1 недели в группе ВЖК), а средний вес — 2227 г (1724 г в группе ВЖК). Средняя длительность адекватного функционирования шунтов (до дисфункции) составила 35,1 дней. Осложнения: 1 ликворея после снятия швов, 1 — миграция катетера в желудочек, что потребовало его удаления, 1 ребенок умер сразу после ревизии ВСШ. Инфекционных осложнений шунта не было. Вывод авторов: ВСШ — это простое, эффективное, и относительно безопасное средство выжидающей тактики при гидроцефалии, позволяющее избежать наружного дренажа и частых пункций в группе соматически нестабильных младенцев, пока ЦСЖ и брюшная полость не станут готовыми к ВПШ [40].

R.S. Tubbs et al. (2003, США) подчеркивают целесообразность использования ВСШ для временного дренирования нормальной ЦСЖ. Авторы ретроспективно рассмотрели все случаи ВСШ, проведенного в детской больнице Бирмингема (Алабама, США) с 1993 года у недоношенных новорожденных с ППГГ. Средняя длительность адекватного функционирования ВСШ составила 37,4 дня. В дальнейшем развивается «сморщивание» («залипание») субгалеального кармана и, если еще не санирована ЦСЖ, необходимо проведение ревизии ВСШ. Под общим наркозом вновь рассекали кожу и восстанавливали подпапоневротический карман. В случаях первой и второй ревизии длительность адекватного функционирования сокращалась и составляла соответственно 32,4 и 19,6 дней. Таким образом, у большинства пациентов ВСШ обеспечивал возможность временного отведения ЦСЖ на период более 2,5 месяцев (даже в случае дисфункции шунта). Этот период обычно достаточен для подготовки ребенка к ВПШ [41]. В том же году в другой работе (Tubbs R.S. et al., 2003), показан хороший эффект применения ВСШ для временного дренирования ЦСЖ не только при ППГГ, но и при злокачественных опухолях головного мозга, внутрижелу-

дочковых абсцессах, длительно незаживающих ранах на теле, хронических субдуральных гигромах и менингитах. По мнению авторов, наиболее перспективной является ВСШ в тех случаях, когда необходимо достаточно длительное время для подготовки брюшной полости к ВПШ (например, при быстро прогрессирующей гидроцефалии у новорожденных с некротическим энтероколитом или патологией брюшной стенки — эмбриональной грыжей) [42].

Спустя два года эти же авторы опубликовали работу, имеющую очень большое практическое значение и специально посвященную анализу осложнений ВСШ у новорожденных и детей [43]. Проанализированы все осложнения, возникшие у 170 детей, оперированных авторами в течение последних 6 лет. Большинство пациентов — недоношенные младенцы с ППГГ. Намного реже ВСШ применялось для подготовки брюшной полости к ВПШ. Кроме того, были дети со злокачественными опухолями головного мозга, внутрижелудочковыми абсцессами, хроническими ранами туловища, хроническими субдуральными гигромами и менингитом. Осложнения при ВСГ-шунтировании включали: инфекцию (5,9%), внутричерепное кровотечение (1,1%) и ликворею (4,7%). Авторы считают, что преимущества ВСГ-шунта значительно перевешивают его недостатки, последние могут быть значительно уменьшены при правильном отборе пациентов для этой процедуры. Таким образом, осложнения при ВСШ по крайней мере не выше, чем при других приемах отведения ЦСЖ, традиционных в нейрохирургии.

В. Willis et al. (2005, США) отмечают спорность возможностей традиционных методов лечения в ранней стабилизации ППГГ у недоношенных младенцев, поскольку этим младенцам необходимо обеспечить длительное временное отведение жидкости, пока они не наберут достаточный вес, а содержание крови и белка в ЦСЖ не достигнет разумно низких показателей для имплантации ВПШ. Обсуждаются преимущества и недостатки различных доступных вариантов временного дренирования. ВСШ рассматривается как наиболее физиологическое и менее инвазивное средство достижения этой цели. Выполнено ВСШ у 6 недоношенных новорожденных, чтобы оценить их эффективность и осложнения. У всех 6 пациентов прекратилось прогрессирование гидроцефалии по клиническим данным и результатам визуализации. ВПШ избежал 1 пациент (16,6%). Однако у 4 (66,6%) младенцев развилась инфекция (1 во время функционирования ВСШ, 3 сразу после его преобразования в ВПШ). Все инфекции были вызваны разновидностями стафилококка. Авторы считают, что ВСШ является эффективным методом временного дренирования ликвора, однако этот метод связан с высоким риском инфицирования. Возможное объяснение — скопление ЦСЖ сразу под очень тонкой кожей, что сопровождается микробным обсеменением флорой кожи. Поэтому авторы рекомендуют менять вентрикулярный катетер при имплантации ВПШ. В дальнейшем сами авторы от этого метода отказались в связи с очень высокой частотой инфекционных осложнений [44].

Не меньшее практическое значение имеет работа C.S. Karas et al. (2007, США). Авторами были рассмотрены все случаи ВСШ при ППГГ у новорожденных в детской больнице Колумбуса. Цель работы — сравнить результаты лечения в двух группах детей. В первой группе установка ВСШ осуществлялась в операционной, а во второй — в отделении интенсивной терапии новорожденных. Всего оперировано 17 младенцев в течение 4 лет. Авторы не обнаружили никаких различий в длительности процедуры, интраоперационных или послеоперационных рисках инфекции. Интересно, что средняя продолжительность адекватной работы шунта, имплантированного в палате интенсивной терапии, составила 73 дня, а в операционной — 43 дня. Вывод авторов — размещение ВСШ является безопасным и эффективным временным средством лечения ППГГ и может выполняться в условиях палаты интенсивной терапии новорожденных [45].

А. Hansasuta, А. Boongird (2007, Таиланд) поддерживают простую и эффективную технологию ВСШ для временного дренирования ЦСЖ при ППГГ у новорожденных и предлагают использовать вентрикулосубгалеальный катетер с дистальным щелевидным клапаном [46].

Р. Kariyattil et al. (2008, Индия) анализируют результаты лечения с помощью ВСШ 21 ребенка за 4-летний период. У всех пациентов была доказана инфекция (по анализу ЦСЖ). Дисфункция ВСШ с реимплантацией была у 5 детей (23,8%). У 17 (80,9%) детей в дальнейшем ВСШ был преобразован в ВПШ. Из остальных 4 у 1 обошлось без дальнейших процедур, 2 умерли из-за внемозжечковых проблем и одному не проводили дальнейшее лечение из-за тяжелого неврологического состояния. Отмечено два осложнения (ликворея и миграция шунта). Вывод авторов: ВСШ является простым и эффективным способом лечения инфекционной гидроцефалии [47].

В. Willis et al. (2009, США) провели анализ результатов хирургического лечения ППГГ у 32 недоношенных новорожденных, оперированных в период с 1990 по 2006 г. Средний гестационный возраст составил $27 \pm 3,3$ недель, средний вес при рождении — 1192 ± 660 г. Временное размещение подкожного резервуара было выполнено у 15 пациентов (1 группа), а 17 сразу имплантирован ВПШ (2 группа). У 2 пациентов 1 группы для стабилизации гидроцефалии оказалось достаточным пунктирование резервуара, а 29 пациентам вторым этапом имплантирован ВПШ. Средний период наблюдения — 37,3 месяцев. Новорожденные, которым сразу установили ВПШ, были изначально значительно старше ($p=0,02$) и более полновесными ($p=0,04$). Ревизия проведена у 14 пациентов: 42% в группе с предварительной имплантацией резервуара и 53% — при первичном ВПШ. Инфекция шунта отмечена у 3 пациентов (10,3%), 2 пациента умерли от проблем, связанных с недоношенностью. Заключение авторов: недоношенные новорожденные с низкой массой тела подлежат временному дренированию с последующей установкой ВПШ, что позволяет уменьшить количество ревизий шунта. Оптимальна для временного дренирования

имплантация временных подкожных резервуаров с их повторными пункциями [48].

D. Shooman et al. (2009, Великобритания) представили обзор литературных данных с 1966 г. до августа 2008 г. о лечении ППГГ и шунтозависимости. Учитывались в основном рандомизированные исследования. Данные литературы подтверждают, что поясничные пункции, мочегонные препараты и внутривенная фибринолитическая терапия могут вести к серьезным осложнениям и не снижают зависимости от шунта, частоту летальных исходов и инвалидизации. Подкожные резервуары и наружные дренажи не были проверены в рандомизированных контролируемых исследованиях, но могут быть полезны как временная мера. Технология ДРИФТ (дренаж, ирригация и фибринолитическая терапия) как способ удаления крови, продуктов ее распада и стабилизации гидроцефалии и достижения шунтозависимости, относится к инвазивной и пока экспериментальной терапии. ВСШ признан более физиологичным и менее инвазивным по сравнению с наружным дренажом, но имеющим высокую степень инфекционных осложнений. Проведение субгалеального дренирования показано до тех пор, пока новорожденные не наберут адекватный вес, в ЦСЖ не исчезнет кровь и не снизится содержание белка, что позволит имплантировать постоянный шунт. На основании литературных данных авторы заключают, что ВСШ является эффективным методом временного дренирования ЦСЖ при ППГГ у новорожденных. Однако этот метод связан с риском инфекции. Авторы делают заключение, что для того, чтобы этот метод стал стандартом, необходимо продолжать исследования [12].

J.C. Wellons et al. (2009, США) представили данные о многоцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в 4 ведущих детских клиниках США и Канады для уточнения необходимости имплантации постоянного ВПШ и риска инфекции при двух наиболее распространенных методах временного отведения ЦСЖ у новорожденных с ВЖК: ВСШ и имплантации ПР для повторных пункций. По общему протоколу работа выполнена в детской больнице Алабамы в Бирмингеме, главном детском медицинском центре в Солт-Лейк Сити, детской больнице Техаса в Хьюстоне и больнице для детей в Торонто. Сроки лечения 2001–2006 годы, тяжесть ВЖК — 3 и 4 степень, вес пациентов при рождении менее 1500 г. Изучали длительность временного дренирования, частоту инфицирования на этапе временного дренирования и в течение 6 месяцев после установки ВПШ. У 31 (86%) из 36 пациентов с ВСШ и 61 (69%) из 88 пациентов с подкожными резервуарами в дальнейшем были установлены ВПШ ($p=0,05$). Инфекция на этапе временного дренирования наблюдалась у больных этих двух групп соответственно в 14% и 13% ($p=0,83$). Инфицирование в течение 6 месяцев после установки ВПШ — в 16% и 12% ($p=0,65$). У детей, которым ставили ВПШ без предварительного временного дренирования в течение 6 месяцев инфекция развивалась в 5% случаев, а после предваритель-

ного дренирования — в 13% ($p=0,45$). Из этой работы следует, что в США и Канаде основными методами временного дренирования ЦСЖ при ППГГ у недоношенных новорожденных являются имплантация подкожных резервуаров и ВСШ. Преимуществами ВСШ являются отсутствие необходимости многократных пункций резервуара, связанных с риском инфекции; наличие закрытой системы, при которой не возникает неконтролируемой потери жидкости и электролитов, требующих их замещения; теоретическое представление о том, что мягкое обратное давление из кармана может быть пусковым моментом для нормализации абсорбирующих возможностей и восстановления путей ликворооттока; возможность более ранней выписки, поскольку нет необходимости повторной пункции резервуара и коррекции электролитных потерь.

D.D. Limbrick et al. (2010, США) также отмечают, что в настоящее время при ППГГ у новорожденных наиболее перспективны два вида временного отведения ЦСЖ: подкожные резервуары и ВСШ. Однако данные относительно риска и пользы этих процедур противоречивы. Проведен 10-летний ретроспективный обзор судьбы 325 недоношенных младенцев, которых госпитализировали в отделение интенсивной терапии для новорожденных детской больницы Сент-Луиса с ВЖК III–IV степени (по L. Papile, 1978). Выявлен ежегодный рост тяжелых ВЖК и потребности в проведении временного отведения ЦСЖ. У 95 (29,2%) из 325 младенцев осуществлено временное дренирование ЦСЖ (65 — подкожные резервуары и 30 ВСШ). В последующем ВПШ потребовалось у 72,6% детей, которым было осуществлено временное отведение ЦСЖ (69 из 95 младенцев): 75,4% — после подкожных резервуаров и 66,7% — после ВСШ. Не было статистически значимого различия между этими двумя группами по риску развития инфекции, частоте ревизий, последующей инфекции ВПШ, частоте ревизий ВПШ и летальности. Таким образом, в отличие от опубликованных ранее данных, авторы не обнаружили существенной разницы в лечении с применением подкожных резервуаров и ВСШ. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований [7].

В России ВСШ при ВЖК у новорожденных стало применяться в неонатальном центре Санкт-Петербурга с 1996 года. Первая работа была опубликована в 1999 году, в ней приведены сведения о 10 новорожденных [51]. В последующей серии работ оценены ранние и отдаленные результаты лечения [52–65]. На основании полученных материалов неврологи этого центра выполнили две кандидатские диссертации [60, 61]. В течение 15 лет ВСШ имплантирован 322 новорожденным, обобщенные результаты представлены в таблице.

И.В. Панкратова [60] сравнила ранние результаты лечения 211 новорожденных с тяжелыми ВЖК и ППГГ, которым применялись традиционные методы лечения и ВСШ в период с 1995 по 2003 годы. Применение ВСШ позволило снизить летальность с 59% до 25%, в 25% избежать ВПШ. Отмечено, что у большинства пациентов, у которых не удалось избежать ВПШ

Таблица
Опыт применения вентрикулосубгалеального шунтирования (всп) у недоношенных новорожденных (сводные данные)

Характеристика материала	Авторы											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Годы публикации	1992	1995	1999–2010	2000	2000	2003–2005	2003–2009	2005	2007	2008	2010	2010
Количество наблюдений	62	15	322	22	20	71	39	6	17	21	30	25
Возраст (нед.)	29,8		31±4		29,1		30,2	27,5				29,3
Вес (г)	1560		1732±340		1724		1686	980				1342
Окружность головы (см)	34,1				33,6			35,2				37,4
Возраст к установке ВСП			14 ± 3		28			30				33
Среднее время ВСП (дни)					35	37,4						44
Ревизии ВСП (%)	–	0	4	–	25	28	4,5		23,8	23		12
Сроки ВСП до ревизии (дни)	–	–		–	33,1	37			73			
Сроки ВСП после 1/повторных ревизий (дни)	–	–		–		32,4/19,6						
Повторное внутривенное кровезливание (%)	–	–	1,4	–			0					
Кровотечения (%)					5	1,1						0
Ликворея (%)	32	0	2,6	–	5	4,7	4,5	16	1	4,8		28
Инфекции (%)	10	0	1,5	–	0	5,9	6,8	66,7				8
Миграция шунта (%)		0	1	–	5		2,3		1	4,8		4
Стабилизация гидроцефалии (%)	9	20		–	20			16,6		4,8		12
Необходимость вентрикулосубгалеального шунта (%)	90	80	68,6	–	75	84	85	83,4	80,9	81	66,7	60
Летальность	12		25(6)		20	9	26	16		9,5		28
Инфекция вентрикулосубгалеального шунта в дальнейшем					33							24
Субдуральная гематома												
Хорошие отдаленные результаты			31				21					4

Примечание: 1 – Sklar F. et al. [30]; 2 – Rahman S., et al. [29]; 3 – Иоан А.С. с соавр. [55–59]; 4 – Savitz M.H. et al. [27, 37–39]; 5 – Fulmer B.B. et al. [40]; 6 – Tubbs R. S. et al. [41–43]; 7 – Семенов О.Г. с соавр. [66–69]; 8 – Willis B.K. et al. [44]; 9 – Karas C.S., et al. [45]; 10 – Kariyattil R., et al. [47]; 11 – Limbrick D.D. et al. [7]; 12 – Koksal V., Oktem S. [71].

после субгалеального дренирования, имплантация ВПШ проводилась при незначительной гидроцефалии, то есть обеспечивался «органосохраняющий» эффект на этапе подготовки младенца к постоянному шунтированию. Неудовлетворительный ранний неврологический результат удалось снизить с 37% до 24%.

О.В. Потешкина [61] обобщила ранние и отдаленные результаты лечения 164 новорожденных с ВЖК 3–4 степени и ППГГ. У 100 применялся ВСШ, а 64 (контрольная группа) проведена традиционная терапия (ЛП, ВП, НВД). В группе новорожденных с ВСШ летальность составила 30% (основная причина — тяжесть соматической патологии). Среди выживших пациентов были получены следующие результаты: хорошие — 24%, удовлетворительные — 42%, неудовлетворительные — 34%. Имплантация ВПШ в этой группе потребовалась в 68,6%. Осложнения: у 5 (7,1%) дисфункция дренажа с реимплантацией, у 1 (1,4%) — повторное ВЖК, у 3 (4,3%) — несостоятельность швов с ликвореей и инфицированием шунта. У 80% к выписке из стационара желудочки имели нормальные размеры или были незначительно расширены. В этой группе отмечено улучшение результатов лечения с увеличением длительности катмнеза (доля хороших результатов выросла с 24% в раннем периоде до 31% в отдаленном). По сравнению с контрольной группой летальность снизилась на 20%, а количество хороших результатов в отдаленном периоде увеличилось на 12,6%.

В дальнейшем были начаты совместные исследования с неонатальными центрами Ульяновска [66–69] и Екатеринбургa [70–71].

В Иркутске ВСШ был установлен 7 недоношенным новорожденным и после дренирования в течение 1,5–2 месяцев удалось добиться санации ЦСЖ, стойкой стабилизации состояния младенца и имплантировать ВПШ (Ларионов С.Н. с соавт., 2002).

Большое значение имеют данные, приведенные О.Г. Семенковым с соавт. (2009), указывающие на то, что применение ВСШ в лечении тяжелых форм ВЖК (по сравнению с традиционными технологиями) позволяет снизить стоимость лечения одного младенца в среднем на 54% (с 10 5464±11 911,7 руб. до 59 365±12 21,3 руб.) В расчетах не учтена стоимость амортизации помещения и аппаратуры [69].

Д.Ю. Зиненко с соавт. начали широко применять ВСШ в Москве, считая, что эта технология более эффективна у недоношенных новорожденных по сравнению с наружным вентрикулярным дренированием [9].

Подводя итог приведенным данным, следует признать, что ВСШ является эффективным и малоинвазивным способом временного длительного дренирования ЦСЖ при ППГГ у недоношенных новорожденных и, наряду с имплантацией подкожных резервуаров, относится к наиболее перспективным у данного контингента пациентов. Применять или не применять этот метод — зависит от традиций конкретной клиники и опыта конкретного нейрохирурга.

Таким образом, в настоящее время акцент перемещается с вопроса «можно ли применять ВСШ?»

на вопрос «как модернизировать технологию ВСШ?». Модернизация предполагает снижение инвазивности, сокращение сроков госпитализации, сокращение осложнений, повышение доступности и снижение стоимости при проведении ВСШ.

В таблице приведены общие сведения о научно-практических группах, имеющих наибольший опыт применения ВСШ, а также главные особенности полученных ими данных. Из таблицы видно, что наибольшим клиническим опытом в отношении применения ВСШ при ППГГ у новорожденных обладают неонатальные центры детской больницы № 1 Санкт-Петербурга (Иова А.С. с соавт.) [55–59] и детской больницы Бирмингема (Алабама, США) (Tubbs R.S. et al.) [41–43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Основы перинатологии / М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 640 с.
2. Барашнев Ю.И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии / Ю.И. Барашнев. — М.: Триада-Х, 2006. — 260 с.
3. Хачатрян В.А. Гидроцефалия: Патогенез, диагностика и хирургическое лечение / В. А. Хачатрян и др. — СПб., 1998. — 234 с.
4. McGirt M.J. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience / M.J. McGirt // *Pediatr Neurosurg.* — 2002. — Vol. 36. — P. 248–255.
5. Gurtner P. Surgical management of posthemorrhagic hydrocephalus in 22 low-birth-weight infants / P. Gurtner et al. // *Childs Nerv Syst.* — 1992. — Vol. 8. — P. 198–202.
6. Hintz S.R. Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the postsurfactant era / S. R. Hintz // *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* — 2005. — Vol. 90. — F128–F133.
7. Limbrick D.D. Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study / D.D. Limbrick et al. // *J. Neurosurg Pediatr.* — 2010. — Vol. 6, № 3. — P. 224–230.
8. Volpe J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe. — London; Toronto; Montreal, 2001. — 912 p.
9. Зиненко, Д.Ю. Результаты лечения недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией: материалы IV съезда нейрохирургов России / Д.Ю. Зиненко, М.Ю. Владимиров с соавт. — М., 2006. — С. 15.
10. Петраки В.Л. Лечебная тактика при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных детей / В. Л. Петраки, Б.П. Симерницкий и др. // *Детская нейрохирургия: Материалы 2 Всерос. конф.* — Екатеринбург, 2007. — С. 61.
11. Whitelow A. Randomized clinical trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm infants / A. Whitelow // *Pediatrics.* 2007. — Vol. 119. — P. 1071–1078.
12. Shooman D. A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants /

- D. Shooman, H. Portess, O. Sparrow // *Cerebrospinal Fluid Res.* – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 1050–1057.
13. *Greenberg M.S.* Handbook of neurosurgery / M.S. Greenbergm. – New York, 2010. – 1338 p.
 14. *Whitelaw A.* Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage: [Электронный ресурс] / A. Whitelaw // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – Vol. 1. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
 15. *Whitelaw A.* Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation: [Электронный ресурс] / A. Whitelaw, C.R. Kennedy, L.P. Brion // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – Vol. 2. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
 16. *Hudgins R.J.* Treatment of intraventricular hemorrhage in the premature infant with urokinase. A preliminary report / R.J. Hudgins // *Pediatr. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 20. – P. 190–197.
 17. *Whitelaw A.* Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by drainage, irrigation, and fibrinolytic therapy / A. Whitelaw et al. // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111. – P. 759–765.
 18. *Whitelaw A.* Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants: [Электронный ресурс] / A. Whitelaw, D.E. Odd // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – Vol. 4–1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
 19. *McComb J.G.* Management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant with a subcutaneous ventricular catheter reservoir / J.G. McComb // *Neurosurgery.* – 1983. – Vol. 13. – P. 295–300.
 20. *Gaskill S.J.* The subcutaneous ventricular reservoir: an effective treatment for posthemorrhagic hydrocephalus / S.J. Gaskill, A.E. Marlin, S. Rivera // *Childs Nerv. Syst.* – 1988. – Vol. 4. – P. 291–295.
 21. *Brouwer A.J.* Incidence of infections of ventricular reservoirs in the treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation: a retrospective study (1992–2003) / A.J. Brouwer et al. // *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* – 2007. – Vol. 92. – F41–F43.
 22. *Richard E.* Treatment of post-haemorrhagic ventricular dilatation with an Ommaya's reservoir: management and outcome of 64 preterm infants / E. Richard et al. // *Childs Nerv. Syst.* – 2001. – Vol. 17. – P. 334–340.
 23. *Peretta P.* The role of Ommaya reservoir and endoscopic third ventriculostomy in the management of post-hemorrhagic hydrocephalus of prematurity / P. Peretta // *Childs Nerv. Syst.* – 2007. – Vol. 23. – P. 765–771.
 24. *De Vries L.S.* Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands / L.S. De Vries et al. // *Acta Paediatr.* – 2002. – Vol. 91. – P. 212–217.
 25. *Horinek D, Cihar M, Tichy M.* Current methods in the treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in infants. // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2003. – Vol. 104, № 11. – P. 347–351.
 26. *Perret G.E.* Subgaleal shunt for temporary ventricle decompression and subdural drainage / G.E. Perret C., Graf // *J. Neurosurg.* – 1977. – Vol. 47. – P. 590–595.
 27. *Savitz M.H.* Ventriculosubgaleal shunting for acute head trauma / M.H. Savitz, S.S. Katz // *Crit. Care Med.* – 1983. – Vol. 11, № 4. – P. 290–292.
 28. *Constantini S.* Ventriculosubgaleal shunt: an effective CSF drainage in shunt disconnection / S. Constantini et al. // *Childs Nerv. Syst.* – 1986. – Vol. 2, № 5. – P. 277–278.
 29. *Rahman S.* Ventriculosubgaleal shunt: a treatment option for progressive posthemorrhagic hydrocephalus. / S. Rahman et al. // *Childs Nerv. Syst.* – 1995. – Vol. 11. – P. 650–654.
 30. *Sklar F.* Ventriculosubgaleal shunts: management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants / F. Sklar // *Pediatr Neurosurg.* – 1992. – Vol. 18, № 5–6. – P. 263–265.
 31. *Steinbok P.* Ventriculosubgaleal shunt in the management of recurrent ventriculoperitoneal shunt infection / P. Steinbok, D. D. Cochrane // *Childs Nerv Syst.* – 1994. – Vol. 10, № 8. – P. 536–539.
 32. *Van Calenbergh F.* Use of a ventriculosubgaleal shunt in the management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors / F. Van Calenbergh et al. // *Childs Nerv. Syst.* – 1996. – Vol. 12, № 1. – P. 34–37.
 33. *Constantini S.* Ventriculosubgaleal shunts and small babies with intraventricular hemorrhage / S. Constantini, H. Elran // *Childs Nerv. Syst.* – 1996. – Vol. 12, № 8. – P. 425.
 34. *Griebel R.* CSF shunt complications: an analysis of contributory factors / R. Griebel, M. Khan, L. Tan // *Childs Nerv. Syst.* – 1985. – Vol. 1. – P. 77–80.
 35. *Liptak G.S.* Ventriculoperitoneal shunts in children: factors affecting shunt survival / G.S. Liptak, J.V. McDonald // *Pediatr Neurosci.* – 1985. – Vol. 12. – P. 289–293.
 36. *Piatt J.H.* A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience / J.H. Piatt, C.V. Carlson // *Pediatr. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 19. – P. 233–242.
 37. *Savitz M.H.* Another look at ventriculosubgaleal shunting procedures / M.H. Savitz // *Mt. Sinai J. Med.* – 1997. – Vol. 64, № 3. – P. 189–193.
 38. *Savitz M.H.* Continuing experience with subgaleal shunting / M.H. Savitz, L.I. Malis // *Mt. Sinai J. Med.* – 2000. – Vol. 67, № 4. – P. 322–326.
 39. *Savitz M.H.* Subgaleal shunting: a 20-year experience / M.H. Savitz, L.I. Malis // *Neurosurg Focus.* – 2000. – Vol. 15, № 9 (6). – P. 1.
 40. *Fulmer B.B.* Neonatal ventriculosubgaleal shunts / B.B. Fulmer // *Neurosurgery.* – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 80–83.
 41. *Tubbs R.S.* Life expectancy of ventriculosubgaleal shunt revisions / R.S. Tubbs et al. // *Pediatr. Neurosurg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 244–246.
 42. *Tubbs R.S.* Alternative uses for the subgaleal shunt in pediatric neurosurgery / R.S. Tubbs et al. // *Pediatr Neurosurg.* – 2003. – Vol. 39, № 1. – P. 22–24.

43. *Tubbs R.S.* Complications of ventriculosubgaleal shunts in infants and children / R.S. Tubbs et al. // *Childs Nerv. Syst.* — 2005. — Vol. 21, № 1. — P. 48–51.
44. *Willis B.K.* Ventriculosubgaleal shunts for posthemorrhagic hydrocephalus in premature infants / B.K. Willis // *Pediatr Neurosurg.* — 2005. — Vol. 41. — P. 178–185.
45. *Karas C.S.* Ventriculosubgaleal shunts at Columbus Children's Hospital: Neurosurgical implant placement in the neonatal intensive care unit / C.S. Karas, M.N. Baig, S.W. Elton // *J Neurosurg.* — 2007. — Vol. 107, suppl. 3. — P. 220–223.
46. *Hansasuta A.* Ventriculo-subgaleal shunt: step-by-step technical note / A. Hansasuta, A. Boongird // *J Med Assoc Thai.* — 2007. — Vol. 90, № 3. — P. 473–478.
47. *Kariyattil R.* Ventriculosubgaleal shunts in the management of infective hydrocephalus / R. Kariyattil, K. Mariswamappa, D. Panikar // *Childs Nerv Syst.* — 2008. — Vol. 24, № 9. — P. 1033–1035.
48. *Willis B.* Ventricular reservoirs and ventriculoperitoneal shunts for premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: an institutional experience / B. Willis et al. // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009. — Vol. 3, № 2. — P. 94–100.
49. *Levene M.J.* Textbook of Neonatology / M.J. Levene. — Edinburgh; London; New York, 1999.
50. *Wellons J.C.* A multicenter retrospective comparison of conversion from temporary to permanent cerebrospinal fluid diversion in very low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus / J.C. Wellons et al. // *J. Neurosurg. Pediatr.* — 2009, Vol. 4, №1. P. 50–55.
51. *Иова А.С.* Субгалеальное дренирование в лечении внутричерепных геморагий у детей / А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, А.Ю. Гармашов // Повреждения мозга (минимально инвазивные методы диагностики и лечения: V междунар. симп. — СПб., 1999. — С. 341–343.
52. *Иова А.С.* Субгалеальное дренирование при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных / А.С. Иова // Передовые технологии лечения на стыке веков: 3-й Междунар. симп. — М., 2000. — С. 90.
53. *Иова А.С.* Тяжелые формы внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / А.С. Иова и др. // Мед. акад. журн. — 2003. — Т. 3, № 1. — С. 71–77.
54. *Иова А.С.* Устройство для дренирования внутричерепных полостей (резервуар-катетер): Патент на изобретение РФ № 2240151 / А.С. Иова; опубл. 20.11.2004.
55. *Иова А.С.* Перспективы применения различных методов лечения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / А.С. Иова и др. // Нейрохир. и неврол. дет. возраста. — 2004. — № 4. — С. 35–40.
56. *Иова А.С.* Ранние и отдаленные результаты вентрикулосубгалеального дренирования резервуар-катетером при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных / А.С. Иова и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 2008. — № 4. — С. 84–87.
57. *Иова А.С.* Субгалеальное дренирование внутричерепных полостей с помощью резервуар-катетера: Метод. реком. / А.С. Иова, Е.Ю. Крюков. — СПб., 2008. — 19 с.
58. *Крюков Е.Ю.* Технология субгалеального дренирования резервуар-катетером у детей / Е.Ю. Крюков, А.С. Иова // Опыт лечения детей в многопрофильной больнице. — СПб., 2007. — С. 101–108.
59. *Иова А.С.* 15-летний опыт применения вентрикулосубгалеального дренирования в лечении внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. / А.С. Иова, Е.Ю. Крюков, Ю.А. Гармашов, Д.А. Иова // (в печати).
60. *Панкратова И.В.* Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у новорожденных (критерии выбора индивидуальной тактики лечения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Панкратова. — СПб., 2005. — 24 с.
61. *Потешкина О.В.* Ранние и отдаленные результаты лечения внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с помощью вентрикулосубгалеального дренирования резервуар-катетером: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Потешкина. — СПб., 2008. — 26 с.
62. *Потешкина О.В.* Современные аспекты лечения недоношенных новорожденных с тяжелыми формами внутрижелудочковых кровоизлияний / О.В. Потешкина и др. // Невр. Вестн... — 2008. — т. XL, вып. 2. — С. 28–32.
63. *Скоромец А.П.* Результаты лечения внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных методом вентрикулосубгалеального дренирования резервуар-катетером / А.П. Скоромец и др. // Материалы 5 Всерос. съезда нейрохир. Рос. — М., 2009. — С. 345.
64. *Семенков О.Г.* Опыт применения субгалеального шунтирования / О. Г. Семенков, А.С. Иова // Первая Всерос. конф. по дет. нейрохир. — М., 2003. — С. 94.
65. *Семенков О.Г.* Опыт лечения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / О.Г. Семенков, Ю.А. Гармашов, А.С. Иова // Нейрохир. и неврол. дет. возраста. — 2006. — № 2–3. — С. 68–76.
66. *Семенков О.Г.* Комплексное лечение тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / О.Г. Семенков, А.С. Иова // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 44–48.
67. *Семенков О.Г.* Методы временной коррекции гидроцефального синдрома в остром периоде внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных / О.Г. Семенков, Е.В. Винокурова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков // Вестник Санкт-Петербургского Университета, Сер. 11, Вып. 3, 2009. — С. 62–68.
68. *Чудаков В.Б.* Вентрикулосубгалеальное дренирование в лечении постгеморагической гидроцефа-

- лии у новорожденных / В.Б. Чудаков и др. // Материалы III съезда нейрохир. Укр. — Алушта, 2003. — С. 230.
71. *Чудаков В.Б.* Вентрикулосубгалеальное шунтирование в лечении постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных / В.Б. Чудаков и др. // Детская нейрохирургия: Материалы 2 Всерос. конф. — Екатеринбург, 2007. — С. 91–92.
72. *Ларионов С.Н.* Постгеморрагическая гидроцефалия новорожденных — дифференцированное хирургическое лечение / С.Н. Ларионов, Ю.А. Козлов, О.В. Юрлова // 3 съезд нейрохир. Рос. — СПб., 2002. — С. 507.
73. *Koksal V., Oktem S.* Ventriculosubgaleal shunt procedure and its long-term outcomes in premature infants with post-hemorrhagic hydrocephalus // Childs Nerv Syst. — 2010. — V. 26, № 11. — P. 1505–1515.
74. *Subgaleal Shunt.* Information for Parents // Childrens Health System CHECK CENTER.—2007 [Электронный ресурс].

**НОВЫЕ ДАННЫЕ О СНИЖЕНИИ НПВП-АССОЦИИРОВАННОГО РИСКА:
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CONDOR***М.Л. Максимов*

Первый Московский государственный медицинский университет, Россия

NEW DATA OF NSAIDS-RISK REDUCED: STUDY CONDOR RESULTS*M.L. Maximov*

First Moscow State Medical University Russia

© М.Л. Максимов, 2010 г.

Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), оказывающими селективное ингибирующее влияние на циклооксигеназу-2, и неселективными НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) приводит практически к одинаковым последствиям со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Целью исследования КОНДОР явилось сравнение риска развития желудочно-кишечных осложнений при назначении целекоксиба и риска при применении диклофенака медленного высвобождения в сочетании с омепразолом. Риск развития клинически значимых изменений на протяжении всего желудочно-кишечного тракта у пациентов, которые получали целекоксиб, был ниже, чем у пациентов, получавших неселективные НПВП в сочетании с ИПП. Данные, полученные в результате исследования, должны способствовать пересмотру методов снижения риска осложнений при применении НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), циклооксигеназа-2, ингибиторы протонной помпы (ИПП), риск желудочно-кишечных осложнений.

Cyclo-oxygenase (COX)-2-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-selective NSAIDs plus a proton-pump inhibitor (PPI) have similar upper gastrointestinal outcomes, but risk of clinical outcomes across the entire gastrointestinal tract might be lower with selective drugs than with non-selective drugs. We aimed to compare risk of gastrointestinal events associated with celecoxib versus diclofenac slow release plus omeprazole. Risk of clinical outcomes throughout the gastrointestinal tract was lower in patients treated with celecoxib than in those receiving a non-selective NSAID plus a PPI. These findings should encourage review of approaches to reduce risk of NSAID treatment.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclo-oxygenase-2, proton-pump inhibitors (PPIs), risk of gastrointestinal events

Введение. На сегодня в мировой медицинской литературе представлено огромное количество данных по побочным эффектам терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), прежде всего — по токсическому влиянию этой группы лекарственных средств на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Известно, что НПВП-индуцированное эрозивно-язвенное повреждение может быть локализовано практически в любом отделе пищеварительной трубки. Однако наиболее частым предметом дискуссии традиционно является НПВП-индуцированное повреждение слизистой гастродуоденальной зоны. Приверженность традициям доходит до того, что в сознании большинства коллег понятия «НПВП-индуцированное повреждение пищеварительного тракта» и «НПВП-гастропатия» являются абсолютно синонимичными. Тем не менее, токсическое воздействие НПВП на тонкую кишку (НПВП-индуцированная энтеропатия), несмотря на относительно редкое обсуждение в литературе, встречается значительно чаще, чем принято считать.

По данным A. Lanas, поражения гастродуоденальной зоны встречаются примерно в 5 раз чаще, чем поражение тонкой и толстой кишки. При этом летальность от НПВП-индуцированных желудочно-кишеч-

ных осложнений практически одинакова при локализации патологического процесса как в гастродуоденальной зоне, так и в нижних отделах ЖКТ [1]. По данным I. Bjarnason, количество побочных эффектов от НПВП в дистальных отделах кишечника может даже превышать таковое в гастродуоденальной зоне [2]. M. Langman сообщает, что основная причина интестинальных перфораций или кровотечений была связана именно с приемом нестероидных препаратов [3]. A. Morgis при изучении историй болезни 46 пациентов с ревматоидным артритом, принимающих НПВП, отметил, что в 41% случаев имела место железодефицитная анемия с характерной картиной гиперемии и изъязвлений при энтероскопии [4]. W. Kessler провел ретроспективное исследование распространенности хирургических осложнений со стороны тонкой кишки, вызванных приемом НПВП. Вдвое чаще язвы локализовались в подвздошной кишке, чем в тощей, причем в 50% случаев было выявлено распространенное поражение тонкой кишки. Осложнения, связанные с нестероидными язвами, в 50% проявлялись кровотечением, в 33% — перфорацией и в 17% случаев — кишечной обструкцией [5]. Также, известно, что у пациентов, принимающих

НПВП длительное время, развиваются воспалительные изменения в тонкой кишке на фоне анемии и гипоальбуминемии, которые могут сохраняться в течение 16 месяцев после отмены препарата [6, 7]. В целом эти исследования показали, что тонкая кишка достаточно часто является зоной хронической кровопотери у больных, принимающих НПВП.

Открытие двух изоформ циклооксигеназы побудило многих исследователей искать возможность для избирательного подавления активности ЦОГ-2 при минимальном влиянии на ЦОГ-1. Однако поскольку НПВП-индуцированное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки связано не только с ингибированием простагландинов, вначале не было определенной ясности, насколько селективное подавление активности ЦОГ-2 способно уменьшить явления НПВП-энтеропатии. Обнадеживающими явились результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых было показано, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 не проявляют таких гастротоксических свойств, как традиционные НПВП. В 1999 году группа исследователей во главе с I. Vjagnason опубликовала обзор экспериментальных исследований, в котором сравнивались влияние селективных и неселективных ингибиторов ЦОГ на интенсивность и темпы кишечной проницаемости, а также суммарная площадь повреждений эпителия тонкой кишки при применении индометацина, диклофенака, мелоксикама и целекоксиба в эквивалентных дозах. При сопоставлении результатов клинических испытаний целекоксиба с данными литературы о частоте гастроэнтерологических побочных эффектов, возникающих на фоне лечения стандартными НПВП, оказалось, что применение целекоксиба позволяет примерно в 8 раз снизить частоту поражения ЖКТ. По данным J. Goldstein, при сравнительной оценке влияния на слизистую оболочку тонкой кишки неселективных НПВП (напроксен), принимаемых совместно с омепразолом и монотерапией целебрексом, было показано 9-кратное уменьшение подобных повреждений [8].

НПВП-индуцированная энтеропатия с точки зрения эпидемиологии и своих последствий представляет собой клинически значимый патологический процесс. Понимание серьезности данной проблемы требует, с одной стороны, контроля за возникновением и течением патологического процесса в тонкой кишке на фоне приема НПВП и позволяет, с другой стороны, представлять и проводить мероприятия по целенаправленной и патогенетически обоснованной профилактики НПВП-индуцированной энтеропатии.

Существующие в настоящее время подходы к снижению риска осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с применением НПВП, рекомендуют использовать неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) или циклооксигеназа-2 селективные НПВП в виде монотерапии [9–11]. Однако данные, основанные на предшествующих работах [12–15], предполагают, что обе стратегии снижают риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, но в этих работах не было оценен риск развития изме-

нений в нижних отделах ЖКТ. Применение НПВП связано с повреждением тонкой кишки и ободочного отдела толстой кишки [12, 16–18], что может проявляться кровотечением, образованием язв, скрытой кровопотерей или развитием анемии. Данные факты позволяют предположить, что применение ЦОГ-2 селективных НПВП (целекоксиб) ассоциировано с меньшим риском повреждения слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с неселективными НПВП в сочетании с ИПП [19–20]. Так как повреждение тонкой и ободочного отдела толстой кишки не является кислотозависимым, можно предположить, что риск клинических осложнений со стороны ЖКТ в целом, ассоциированных с приемом целекоксиба, будет ниже по сравнению с изменениями, связанными с приемом диклофенака в сочетании с омепразолом. Чтобы подтвердить это предположение, необходимы результаты сравнительного влияния терапии целекоксибом и комбинации неселективных НПВП в сочетании с ИПП на риск развития желудочно-кишечных осложнений на протяжении всего ЖКТ.

Исследование CONDOR. В 2010 году были представлены результаты сравнительного исследования влияния терапии целекоксибом и комбинации диклофенака с омепразолом у пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом на риск развития желудочно-кишечных осложнений — исследование CONDOR (Celecoxib versus Omeprazol and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis. Прим. ред.) [21]. Данное исследование было проведено в 32 странах на клинических базах 196 исследовательских центров. В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом остеоартроз или ревматоидный артрит, кому был показан регулярный прием НПВП в течение не менее 6 месяцев. В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, с указанием на наличие в анамнезе гастродуоденальных язв и кровотечений или без них. Тест на *Helicobacter pylori* на момент скрининга у этих пациентов был отрицательным. Из исследования исключались пациенты, принимавшие антиагрегационные или антикоагулянтные препараты, страдающие ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, облитерирующими заболеваниями периферических артерий, то есть пациенты, имеющие сердечно-сосудистые риски.

Пациенты, включенные в исследование (4484 пациента), были рандомизированы в группы лечения в соотношении 1:1 — группа пациентов, которые получали целекоксиб в дозе 200 мг два раза в день (2238) и группа пациентов (2246), получавших диклофенак медленного высвобождения в дозе 75 мг два раза в день плюс омепразол 20 мг один раз в день в течение 6 месяцев. Исследование и наблюдение за пациентами продолжалось в течение всего периода лечения, равного 6 месяцам. В рамках дизайна исследования пациентам были назначены фиксированные сроки наблюдения, во время которых проводилось физикальное обследование, оценивалось соблюдение режима приема исследуемого препарата, применение сопутствующих препаратов, безопасность, опреде-

лялся показатель общей оценки артрита пациентом, уровень гемоглобина и гематокрита, биохимические показатели изменений со стороны ЖКТ представлены в таблице.

Таблица

Основной критерий оценки и его компоненты

Виды осложнений	Препараты	
	целекоксиб (n=2238)	диклофенак + омепразол (n=2246)
Клинически значимые явления со стороны ЖКТ, всего	20	81
Гастродуоденальное кровотечение	3	3
Стеноз выходного отдела желудка	0	0
Гастродуоденальная, тонко- или толстокишечная перфорация	0	0
Тонкокишечное кровотечение	0	0
Толстокишечное кровотечение	1	1
Клинически значимая анемия установленного ЖКТ-происхождения, всего	5	24
Гастродуоденальные язвы или эрозии	5	20
Ранний рак желудка	0	1
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ*	0	1
Язвы или эрозии нижних отделов ЖКТ	0	2
Острое ЖКТ кровотечение неясного происхождения, включая предполагаемое тонкокишечное кровотечение	1	0
Клинически значимая анемия предполагаемого скрытого ЖКТ происхождения, включая вероятную тонкокишечную анемию	10	53

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов. * — Эндоскопическая оценка анемии выявила ангиодисплазию толстой кишки у одного пациента в группе диклофенак + омепразол.

маркеры. Безопасность оценивали на основании данных физикального осмотра, лабораторных исследований, с помощью регистрации нежелательных явлений. Ввиду отсутствия критериев, оценивающих изменения как верхних, так и нижних отделов ЖКТ, в нашем исследовании в качестве стандартной основы был применен сложный критерий оценки клинически значимых изменений ЖКТ в целом, включавший клинически значимые изменения в верхних или нижних отделах ЖКТ. Этот критерий был разработан для оценки нескольких потенциальных исходов, значимых для клинической практики, начиная с прекращения лечения вследствие предполагаемой скрытой кровопотери, до госпитализации в стационар в связи с жизнеугрожающими осложнениями.

Результаты исследования. За время наблюдения в группах терапии было установлено 253 случая развития желудочно-кишечных осложнений (71 в группе целекоксиба и 182 в группе диклофенак + омепразол). Из них 20 клинически значимых желудочно-кишечных осложнений в группе пациентов, получавших целекоксиб и 81 — у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол. Доля пациентов, которые достигли первичного критерия эффективности в течение 6 месяцев терапии, составила 0,9% (0,5–1,3) в группе целекоксиба и 3,8% (2,9–4,3) в группе диклофенак + омепразол ($p < 0,0001$). Коэффициент риска составил 4,3 (2,6–7,0) в пользу препарата целекоксиб, то есть риск развития клинически значимых желудочно-кишечных осложнений в группе пациентов, получавших целекоксиб, был в 4 раза ниже, чем у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол. Основные пока-

В группе пациентов, принимавших целекоксиб, было отмечено 15 случаев значимого снижения гемоглобина, тогда как в группе терапии диклофенаком + омепразолом — у 77 пациентов было выявлено снижение уровня гемоглобина. Из 92 пациентов, у которых отмечено снижение уровня гемоглобина на 20 г/л или более, при выявленных или не выявленных поражениях, у 50 пациентов отмечена концентрация гемоглобина ниже 115 г/л, из них, у 5 пациентов (10%) из группы терапии группы целекоксибом и 45 пациентов (90%) — группа лечения диклофенак + омепразол.

У 63 пациентов выявлены изменения, которые были расценены как клинически значимая анемия предполагаемого желудочно-кишечного происхождения, включая скрытую кровопотерю из тонкой кишки. Из них у 56 пациентов (89%) была выполнена гастроскопия, у 27 пациентов (43%) — колоноскопия, у 7 пациентов (11%) не было проведено ни одно из исследований; таким образом, сохраняется вероятность, что источником кровотечения была тонкая кишка.

152 случая вероятных желудочно-кишечных осложнений были расценены как не достигшие первичного критерия, из них в 51 случае в группе лечения целекоксибом отмечены 18 (35%) случаев — анемия вследствие нежелудочно-кишечных причин и 33 (65%) не соответствовали заранее определенным критериям, 101 случай — в группе терапии диклофенак + омепразол 26 (26%) случаев — анемия вследствие нежелудочно-кишечных причин и 75 (74%) не соответствовали заранее определенным критериям.

В группе пациентов, получавших терапию целекоксибом, отмечено достоверно меньше случаев возник-

новения симптоматических язв (25 пациентов, 1%), по сравнению с группой лечения диклофенак + омепразол (92 пациента, 5%) ($p < 0,0001$).

На момент окончания исследования число пациентов с абдоминальными симптомами умеренной и тяжелой степени в группе терапии цефекоксибом составило 336 (16%), в группе диклофенак + омепразол — 384 пациента (19%) ($p = 0,03$). В течение исследования 114 пациентов (6%) в группе цефекоксиба и 167 пациентов (8%) в группе диклофенак + омепразол были исключены из исследования вследствие развития желудочно-кишечных осложнений ($p = 0,0006$).

Обсуждение. В данной популяции пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом, которые не получали антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты, частота клинически значимых желудочно-кишечных осложнений была в 4 раза выше в группе пациентов, принимавших диклофенак + омепразол по сравнению с группой лечения цефекоксибом. Отмечены существенные различия в отношении вероятности клинически значимой кровопотери из ЖКТ, в особенности, частота язв или эрозий в верхних отделах ЖКТ, ассоциированных со снижением гемоглобина, была значительно выше в группе диклофенак + омепразол по сравнению с группой пациентов, принимавших цефекоксиб.

Снижение уровня гемоглобина, в отсутствие установленных поражений, отмечено в 5 раз чаще у пациентов, принимавших диклофенак + омепразол по сравнению с теми, кто принимал цефекоксиб. Снижение уровня гемоглобина — это важная, однако редко признаваемая находка, поскольку скрытая кровопотеря редко оценивается в исследованиях. В отличие от явного кровотечения, скрытая кровопотеря из ЖКТ не обязательно приводит к госпитализации, как в нашем исследовании. Тем не менее, нельзя недооценивать значимость выраженного снижения гемоглобина, поскольку в клинической практике эта находка часто обуславливает дальнейшее обследование и преждевременное прекращение лечения. Результаты эпидемиологических исследований подтверждают, что даже незначительное снижение гемоглобина (на нижней границе нормы или несколько ниже нее) связано с повышением риска заболеваемости, плохих функциональных исходов, госпитализации и смертности.

Терапия препаратом цефекоксиб было ассоциирована с более низкой частотой возникновения абдоминальных симптомов и преждевременного исключения пациентов из исследования, вследствие развития желудочно-кишечных осложнений по сравнению с лечением диклофенаком в сочетании с омепразолом. Это небольшие, но значимые различия противостоят результатам недавно проведенного метаанализа [22], которые заставили предположить, что комплексная терапия неселективными НПВП + ИПП лучше переносится по сравнению с монотерапией ЦОГ-2 селективными НПВП.

Результаты исследования CONDOR представляют глобальную значимость для всего медицинского сообщества. Во-первых, проведено прямое строгое срав-

нение двух распространенных стратегий снижения НПВП-ассоциированного риска. Во-вторых, в отличие от предшествующих исследований исходов желудочно-кишечных кровотечений, которые были сосредоточены только на проявлениях, возникающих в верхних отделах ЖКТ, в данном исследовании был применен сложный критерий оценки, охватывающий многие желудочно-кишечные осложнения, начиная с прекращения лечения вследствие снижения гемоглобина до госпитализации вследствие осложнений. В-третьих, результаты исследования будут иметь влияние на клиническую практику, так как они демонстрируют клиническую важность снижения гемоглобина, ассоциированного с использованием НПВП, даже если у пациента нет, явных клинических признаков заболевания ЖКТ. Полученные в ходе исследования CONDOR результаты должны способствовать пересмотру рекомендаций по лечению пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом.

ЦОГ-2-селективные НПВП были разработаны с целью обеспечить противовоспалительное лечение; предотвратить ингибирование ЦОГ-1 и недостаток фермента в кишечнике поддерживающего целостность слизистой. Несколько крупных исследований [23–25] продемонстрировали меньшую частоту образования язв в верхних отделах ЖКТ и осложнений у пациентов, которые применяют эти препараты, по сравнению с неселективными НПВП. Хотя ИПП эффективно подавляют образование язв в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [12, 14], исследование CONDOR, путем прямого сравнения стратегий снижения желудочно-кишечного риска, представило новые данные о влиянии двух лечебных подходов на желудочно-кишечный тракт.

Кроме того, результаты исследования CONDOR позволяют считать препаратом выбора для лечения пациентов с хроническими заболеваниями, требующими длительного приема НПВП именно цефекоксиб. Принимая во внимание высокую частоту НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта, осложненных кровотечением, трудности диагностики и бесперспективность лечения пациентов с данной патологией, а также малую эффективность в этой ситуации традиционных противоязвенных препаратов, именно цефекоксиб является тем единственным средством, которое способно предотвратить зачастую фатальные осложнения терапии НПВП, и тем самым сохранить жизнь больному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lanas A. et al.* Am. J. Gastroenterol. 2005; 100:1685–1693.
2. *Bjarnason I., Zanelli G., Prouse P., Williams P., Gumpel M.J., Levi A.J.* Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine. *Drugs* 1986; 32 (Suppl): 35–41.
3. *Langman M.J.S, Morgan L., Worall A.* Use of inflammatory drugs by patients admitted with small or

- large bowel perforations and haemorrhage. *Br. Med. J.* 1985; 290: 347–349.
4. *Morris A.J., Wasson L.A., Mackenzie J.F.* Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss *Gut* 1992; 887–889.
 5. *Kessler W.F., Shires G.T.* 3rd, *Fahey T.J.* 3rd. Surgical complications of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small bowel ulceration. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185(3): 250–4.
 6. *Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Prouse P., Williams P., Smethurst P., Delacey G., Gumpel M.J., Levi A.J.* Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480–489.
 7. *Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Smethurst P., Price A.B., Gumpel M.J., Levi A.J.* The pathogenesis and consequence of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1987; 64: 55–62.
 8. *Goldstein J.L., Silverstein F.E., Agrawal N.M. et al.* Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, 1681–1690.
 9. *Chan F.K., Abraham N.S., Scheiman J.M., Laine L.* Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2908–2918.
 10. *Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G., Abramson S., Altman R.D., Arden N.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–162.
 11. *Scheiman J.M., Fendrick A.M.* Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007; 369: 1580–1581.
 12. *Chan F.K., Hung L.C., Suen B.Y., et al.* Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 2104–2110.
 13. *Lanas A., Bajador E., Serrano P., et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 834–839.
 14. *Lai K.C., Chu K.M., Hui W.M., et al.* Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am. J. Med.* 2005; 118: 1271–1278.
 15. *Ray W.A., Chung C.P., Stein C.M., et al.* Risk of peptic ulcer hospitalizations in users of NSAIDs with gastroprotective cotherapy versus coxibs. *Gastroenterology* 2007; 133: 790–798.
 16. *Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI.* Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 749–754.
 17. *Bjarnason I., O'Morain C., Levi A.J., Peters T.J.* Absorption of 51chromium-labeled ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 318–322.
 18. *Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.F., Qureshi W.A.* Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 55–59.
 19. *Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G.* Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3: 133–141.
 20. *Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., et al.* Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1211–1222.
 21. *Francis K. L. Chan et al.* Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. // *The Lancet*, Volume 376, Issue 9736, P. 173–179.
 22. *Spiegel B.M., Farid M, Dulai G.S., Gralnek I.M., Kanwal F.* Comparing rates of dyspepsia with coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 448. e27–36.
 23. *Bombardier C., Laine L., Reicin A., et al,* for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1520–1528.
 24. *Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., et al.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247–1255.
 25. *Singh G, Fort J.G., Goldstein J.L., et al,* for the SUCCESS-I Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am. J. Med.* 2006; 119: 255–266.

УДК 616.72-002.77-005.745

**МАТЕРИАЛЫ X СЕВЕРО-ЗАПАДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ
КОНФЕРЕНЦИИ ПО РЕВМАТОЛОГИИ
(Санкт-Петербург, 23–24 сентября 2010 г.)***В.И. Мазуров, С.В. Столов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия

**THE MATERIALS OF THE 10th ANNIVERSARY THEORETICAL AND PRACTICAL
CONFERENCE ON RHEUMATOLOGY St-Petersburg, the 23–24 of September 2010***V.I. Mazurov, S.V. Stolov*

St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. Russia

© В.И. Мазуров, С.В. Столов. 2010 г.

В обзоре представлены основные работы, опубликованные в сборнике статей, посвящённом юбилейной X Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии, прошедшей в сентябре 2010 года в Санкт-Петербурге.

Ключевые слова: X Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии.

The paper represents the survey of main part of the materials which are published in the proceedings of edition theoretical and practical on rheumatology which took place at September 2010.

Key words: rheumatology, The 10th anniversary conference on rheumatology.

23–24 сентября текущего года в Санкт-Петербурге прошла очередная, юбилейная X Северо-Западная научно-практическая конференция по ревматологии, основной задачей которой было ознакомить широкую медицинскую общественность с основными достижениями современной ревматологии и привлечь внимание всех заинтересованных лиц в реализации круга проблем, касающихся наиболее распространённых социально-значимых заболеваний, включающих обменно-дистрофические и аутоиммунные поражения суставов, остеопороз и др. В работе конференции приняли участие ведущие специалисты не только Северо-Западного региона, но и представители ревматологической службы других областей России.

Оргкомитет предоставил возможность участникам конференции выбрать наиболее предпочтительную для них тематику с пленарных заседаний, симпозиумов и секций — вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний, кардиохирургическую помощь при ревматической болезни сердца, реконструктивные операции в ортопедии, проблемы детской ревматологии, инновационные технологии в лечении ревматических заболеваний и др.

По материалам конференции издан сборник научных трудов, отдельные из которых, мы приводим в настоящем обзоре.

Большое число опубликованных работ посвящено инновационным технологиям в диагностике и лечении системных аутоиммунных заболеваний. В разделе, посвящённом лучевым методам диагностики болезней суставов, основное внимание уделено компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эффективность этих методов ранее была

отмечена при целом ряде заболеваний, включающих ранний ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, подагру и др. В исследовании, проведенном А.К. Карпенко, И.В. Румянцевой и М.М. Орловой, в группе больных с воспалительными изменениями крестцово-подвздошных сочленений (КПС), МРТ выполнена с внутривенным контрастированием. При сопоставлении данных рентгенографии и МРТ у пациентов с сочетанным поражением тазобедренных суставов и КПС показано, что рентгенография выявляет такие изменения в 34,6% случаев, тогда как МРТ — в 93,6%. Таким образом, МРТ с внутривенным контрастированием является чувствительным методом диагностики сакроилеитов и может широко использоваться в практической работе специализированных ЛПУ.

Диагностика тонких хрящевых повреждений (1 и 2 степени) до сих пор остаётся сложной задачей, поэтому для улучшения выявления таких повреждений А.К. Карпенко и К.В. Раймуев предложили использовать методику МРТ с T2- и T1- картированием суставного хряща (МРТ-артрография). При проведении данного исследования контрастность между суставным гиалиновым хрящом и жидкостью в суставе увеличивается путем внутрисуставного введения контрастного вещества (МРКС). Контрастирование внутрисуставной синовиальной жидкости с использованием методов прямой и непрямо́й контрастной артрографии в настоящее время вошло в практику для дифференциальной диагностики патологии суставов. МРТ-артрографические исследования по сравнению с другими средствами получения изображений особенно информативно в определении тяжести изменений гиалинового хряща. Указанная методика позволяет идентифи-

цировать свободные тела в суставной щели, определять границы синовиальной складки и выявлять хрящевые дефекты плечевого, локтевого, тазобедренного, коленного, голеностопного и лучезапястного суставов. Контрастная МР-артрография в отличие от рентгеновской компьютерной томографии позволяет выявлять свободные тела, которые чаще всего образуются в коленном и локтевом суставах. Эти образования могут быть следствием остеоартрита, остеохондроза или остеохондроматоза. Они не кальцинируются и не оссифицируются (поэтому их трудно определить рентгенологически), но вызывают появление таких симптомов, таких как боль и ограничение подвижности, а также ведут к возникновению остеоартроза. Контрастная МР-артрография при выявлении нестабильной костно-хрящевой патологии имеет чувствительность и специфичность 85% и 93% соответственно. Известно, что компрессионная прочность хряща определяется молекулами гликозаминогликана (протеогликана) во внеклеточном матриксе. Эти биомолекулы благодаря избытку карбоксильных и сульфатных групп заряжены отрицательно. При потере хрящевым матриксом гликозаминогликанов происходит снижение механической жесткости хряща, приводя к нарушению функциональной способности сустава. Современные технологии позволяют оценивать объём гликозаминогликана в хрящевой ткани с помощью методики отсроченного усиления гадолинием (Gd-DTPA) после внутривенного введения рентгеноконтрастного средства. Благодаря отрицательному заряду Gd-DTPA после внутривенного введения и проникновения посредством простой диффузии в полость сустава он накапливается в тех участках хрящевой ткани, где концентрация гликозаминогликанов относительно низка, но Gd-DTPA накапливается в меньшем количестве в тех областях, где уровень гликозаминогликанов достаточно большой. Следовательно по степени накопления гадолиния на T1 можно судить о концентрации гликозаминогликанов в ткани. На основании полученных данных авторами предложен показатель (индекс) изменения релаксирующих свойств сустава после введения Gd-DTPA T1Gd, из которого следует, что чем больше величина T1Gd, тем выше уровень гликозаминогликана.

Существенные трудности возникают у клинициста при диагностике так называемых недифференцированных артритов, значительная часть которых относится к ревматоидному артриту (РА). Стандартные критерии его диагностики, особенно на ранних этапах, остаются низко информативными, что диктует необходимость поиска новых маркеров аутоиммунных заболеваний суставов.

Высокоспецифичными лабораторными маркерами РА являются аутоантитела, среди которых ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду включены в число его диагностических критериев (EULAR/ACR, 2010). В исследовании А.Л. Маслянского, М.К. Некрасовой, С.В. Лапина дана оценка диагностической чувствительности и специфичности аутоантител к антигену RA-33 в группе больных с верифицированным диагнозом РА. При об-

следовании большой группы больных РА, 51% которых составили больные ранним (РРА) и 49% — длительно текущим РА (ПРА), серопозитивными по РФ оказалось 62,8% больных, по АЦЦП — 76,9%. При этом у всех пациентов отмечалась II–III степень лабораторной активности заболевания. Группа сравнения была представлена больными с остеоартрозом (ОА), псориатическим артритом (ПсА), анкилозирующим спондилитом (АС), подагрой и системной красной волчанкой (СКВ). Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием всем пациентам был определен уровень анти RA-33 методом ИФА. Диагностически значимые титры анти RA-33 были выявлены у 37,7% больных РА, среди больных РРА — у 43,6% и 32,7% у больных ПРА. Среди серонегативных по РФ больных РА анти RA-33 встречались в 34,1%, среди серонегативных по АЦЦП — в 42,3%, среди серонегативных по РФ и АЦЦП — в 42,1%. В группе сравнения анти RA-33 обнаружены у 9% больных, в основном у пациентов с СКВ. Диагностическая чувствительность теста составила 37,7% при специфичности 93% (77% по отношению к группе сравнения).

Таким образом, антиRA-33 аутоантитела с одинаковой частотой обнаруживаются у больных ранним и длительно текущим РА, что повышает их диагностическую ценность в дебюте заболевания. Выявление антиRA-33 аутоантител у больных, серонегативных по РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) позволяет рекомендовать их использование в качестве дополнительного маркера серонегативных вариантов заболевания.

В работе О.Ю. Барышевой показано, что при таких системных болезнях соединительной ткани как РА и СКВ, имеет место более интенсивный апоптоз лимфоцитов периферической крови по сравнению с апоптозом у здоровых доноров. При этом степень активизации апоптоза коррелирует с показателями активности заболеваний. Повышенная продукция ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, sFas-L при данных заболеваниях стимулирует активность апоптоза периферических лимфоцитов. У больных «ранним» РА активность апоптоза периферических лимфоцитов снижена и не зависит от давности СКВ. Однако она повышена у больных СКВ с наличием люпус-нефрита в сравнении с больными без поражения почек.

Известно, что метотрексат, циклофосфамид и метилпреднизолон активируют *in vitro* апоптоз периферических лимфоцитов, поэтому изучение активности апоптоза может быть важным элементом оценки эффективности назначаемой базисной терапии у больных иммуновоспалительными заболеваниями. Согласно полученным данным, снижение исходной активности апоптоза периферических лимфоцитов является фактором риска недостаточного ответа на терапию больных РА и СКВ, а также фактором риска развития волчаночного нефрита. Определение активности апоптоза лимфоцитов может быть использовано также для оценки активности РА и СКВ в дополнение к традиционным клинико-лабораторным данным. Наличие исходно сниженной активности апоптоза лимфоцитов

при РА, как и высокая степень активности заболевания, наряду с повышением уровня ФНО- α и ИЛ-6 являются показанием к интенсификации терапии. Согласно полученным авторами данным, при исходно сниженной активности апоптоза лимфоцитов у больных РА препаратом выбора является метотрексат. Наличие исходно сниженной активности апоптоза при СКВ, так же как и высокая степень активности заболевания с повышением уровня ФНО- α и наличием волчаночного нефрита, является показанием для более активной иммуносупрессивной терапии. В этом случае предпочтительно использовать комбинацию глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатических иммунодепрессантов.

При изучении (С.В. Долгих, В.И. Мазуров) клинического течения системных некротизирующих васкулитов (СНВ) были выделены 2 группы: I группа — 31 больной с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (22 случая микроскопического полиангиита, 4 случая гранулематоза Вегенера и 5 — с синдромом Черджа — Стросс). В 74% случаев больные I группы были серопозитивными по антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА): в 5 случаях — к протеиназе-3 и в 18 случаях к миелопероксидазе. В группу сравнения (II группа) вошли 22 больных с узелковым полиартериитом (серонегативные по АНЦА). Больные I и II группы получали метотрексат 10–15 мг в неделю, по показаниям — преднизолон 5–10 мг в сутки. Контрольную группу (III) составили 20 человек без аутоиммунной патологии.

Активность васкулита в обследованных группах достоверно не различалась и соответствовала низкой и средней степени активности. Методом мультиплексного анализа с флюоресцентной меткой было изучено содержание цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , TNF- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12 (p70), ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, IFN- γ в периферической крови.

У больных I и II групп значимо выше оказался уровень ИЛ-6 (6,2 пг/мл и 4,3 пг/мл соответственно) по сравнению с его содержанием в контрольной группе лиц (1,8 пг/мл). Уровень ИЛ-1 β был выше по сравнению с контролем только у больных I группы (0,47 пг/мл). Достоверных различий по уровню TNF- α в обследованных группах больных не получено. Повышение уровней воспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми лицами (ИЛ-10 и антагониста рецептора к ИЛ-1) наблюдалось у больных I группы. В I группе также оказались значимо выше уровни регуляторных цитокинов — ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17 и INF- γ , а уровни ИЛ-9 и ИЛ-13 были выше у больных как I группы, так и с узелковым полиартериитом.

При первичных системных некротизирующих васкулитах регуляция иммунновоспалительного процесса имеет общие закономерности, хотя у больных АНЦА-ассоциированными системными васкулитами наблюдается повышение уровней цитокинов Th1, Th2 и Th17 клеток, а у пациентов с узелковым полиартериитом отмечено увеличение уровней лишь ИЛ-6, ИЛ-9 и ИЛ-13. Различия в цитокиновой регуляции, по мнению авторов, связаны с наличием или отсутствием антинейтрофильных цитоплазматических антител.

Особый акцент в работе конференции был сделан на лечении ревматических заболеваний. В значительной степени это связано с появлением генно-инженерных биологических препаратов, имеющих высокую терапевтическую эффективность при системной аутоиммунной патологии. В исследовании (Долгих С.В., Мазуров В.И., Жугрова Е.С.), посвященном лечению больных РА, к терапии метотрексатом (10–15 мг в неделю) был добавлен ритуксимаб в дозе 1000 мг дважды с интервалом в 2 недели. Повторные курсы проводились через 6–12 месяцев при увеличении активности заболевания. Предшествующая терапия инфликсимабом в дозе 3 мг/кг была неэффективной. Через 6 месяцев на фоне терапии ритуксимабом DAS28 у обследованных больных снизился с $6,4 \pm 1,2$ баллов (исходно) до $4,0 \pm 0,6$ баллов. В последующем (через 24 месяца лечения) он достиг $3,1 \pm 0,2$ баллов. При этом отмечено уменьшение количества болезненных и припухших суставов, статистически значимое — уровней СОЭ и С-реактивного белка, а также улучшение качества жизни больных, что подтверждено уменьшением HAQ с $1,8 \pm 0,3$ до $0,8 \pm 0,04$ баллов.

При оценке эффективности терапии ритуксимабом по ACR оказалось, что через 24 недели 20% — улучшения достигли 55% больных РА, ACR50 — 35% и ACR70 — 10%, а через 48 недель данные показатели отмечались соответственно у 32%, 43% и 23% обследованных. На основании данных этого исследования был сделан следующий вывод: при неэффективности лечения больных анти-TNF-терапией ритуксимаб в сочетании с метотрексатом является более эффективной комбинацией, позволяющей значимо снизить активность РА и повышать функциональную активность пациентов.

В исследовании С.В. Долгих, В.И. Мазурова и Е.С. Жугровой, посвященном лечению РА адалимумабом (40 мг подкожно 1 раз в 2 недели на фоне базисной терапии метотрексатом в дозировке 10–15 мг в неделю в сочетании с преднизолоном по 5–10 мг/сутки), получены следующие результаты. Через 3 месяца лечения активность РА снизилась по индексу DAS28 с $6,66 \pm 0,3$ до $4,5 \pm 0,7$ баллов, а через 6 месяцев — до $3,0 \pm 0,7$ балла, что свидетельствовало о хорошем ответе на проводимую терапию по критериям EULAR. При этом у больных данной группы было отмечено снижение уровней СОЭ с $30,8 \pm 3,9$ мм/ч исходно до $16,0 \pm 0,9$ мм/ч и С-реактивного белка — с $41,8 \pm 4,1$ мг/л до $16,3 \pm 1,6$ мг/л.

Оценка клинической эффективности адалимумаба показала, что продолжительность утренней скованности уменьшилась с $103,4 \pm 7,3$ до $16,5 \pm 2,1$ минут, а количество болезненных и припухших суставов снизилось с $18,4 \pm 2,4$ и $7,0 \pm 1,1$ (исходно) до $2,1 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,3$ соответственно. К 6 месяцу лечения индекс HAQ снизился с $2,08 \pm 0,7$ до $1,0 \pm 0,2$ балла. При оценке эффективности терапии по критериям ACR оказалось, что через 24 месяца ACR50 достигли 5 из 10 больных, а ACR70 — 2, что расценивалось как хороший ответ на проводимое лечение.

Таким образом, результаты этого исследования показали, что лечение больных РА адалимумабом в со-

четании с метотрексатом способствует более значимому улучшению течения заболевания и качества жизни больных по сравнению с традиционной терапией метотрексатом и преднизолоном.

Важным является вопрос о безопасности генно-инженерных биологических препаратов при наличии у больных РА сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. А.В. Кольцов, Е.Н. Цыган, Д.О. Синопальников и соавт. провели обследование 27 больных РА, получавших метотрексат в дозе 5–15 мг/нед и инфликсимаб в дозе 3 мг/кг на одно введение. У 8 пациентов старше 55 лет имелись клинико-инструментальные признаки ишемической болезни сердца без сердечной недостаточности. В контрольную группу были включены 15 пациентов с РА, получавших монотерапию метотрексатом в дозе 7,5–15 мг/нед. Для количественной оценки массы миокарда, объёмов желудочков (конечный систолический и диастолический), фракции выброса, а также перфузии миокарда у всех пациентов выполнена МРТ сердца с контрастированием гадолинием до начала лечения и спустя 6 месяцев на фоне лечения инфликсимабом. Полученные данные свидетельствовали о том, что через 6 месяцев лечения инфликсимабом у всех больных количественные показатели массы миокарда и объёмов желудочков оставались в пределах нормальных значений. Однако при отсроченном сканировании миокарда в раннюю и позднюю фазу после введения контрастного вещества (дотарем) определялось интрамуральное накопление контраста в различных отделах миокарда левого желудочка, преимущественно в области перегородки и в базальном отделе, свидетельствующее о нарушении перфузии либо увеличении объёма внеклеточного пространства. При последующем контрольном исследовании отмечено интрамуральное накопление дотарема в тех же сегментах. В контрольной группе пациентов при выполнении МРТ сердца были получены сходные изменения. У пациентов с РА, получавших инфликсимаб трижды в дозировке 3 мг/кг один раз в 2 месяца, отмечено диффузное интрамуральное поражение миокарда левого желудочка без изменения его кинетики и фракции выброса. Аналогичные данные получены и в группе пациентов, получавших метотрексат в дозе 7,5–15 мг/нед. Исследование показало, что инфликсимаб в дозе 3 мг/кг не вызывает значимых изменений в миокарде, а перфузионные нарушения объясняются основным заболеванием и сопутствующей патологией.

Последние годы ознаменовались появлением инновационных методов лечения системных аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ, с применением аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (АТСКК). За период с 1998 по 2009 гг. группа исследователей (Лисуков И.А., Сергеевичева В.В., Сизикова С.А. и соавт.) выполнили АТСКК у 15 пациентов с резистентной СКВ. Аутологичные стволовые кроветворные клетки были получены путём аспирации костного мозга с помощью сепарации периферической крови после мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или сочетания циклофосфана (ЦФ) и Г-КСФ.

Предтрансплантационные режимы кондиционирования включали ВЕАМ (2 больных), мельфалан 140 мг/м² + этопозид 1600 мг/м² (2 больных), ЦФ 200 мг/кг (3 больных), ЦФ 200 мг/кг + АТГ (2 больных), ЦФ 120 мг/кг (6 больных). Контрольная группа включала 15 пациентов, резистентных к стандартной иммуносупрессивной терапии. После АТСКК у 12 пациентов были достигнуты полные/частичные ремиссии (ПР/ЧР). Три пациента умерли от ранних послеоперационных осложнений. При среднем сроке наблюдения за пациентами 54 месяца у 5 больных сохранялись ПР/ЧР, у 7 пациентов (63,6%) развился рецидив. При этом у двух больных было отмечено тяжёлое обострение (более 12 баллов по шкале SLEDAI) и в дальнейшем пациенты умерли от прогрессирования основного заболевания соответственно через 7 и 8 лет после АТСКК. У 5 пациентов отмечены легкие формы обострения заболевания (4–11 баллов по шкале SLEDAI). Пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила соответственно 80% и 20%. В контрольной группе (средний срок наблюдения 39 месяцев) пятилетняя общая выживаемость составила 70%, ремиссии достигнуто не было, смертность от прогрессирования заболевания составила 20%. Полная ремиссия у пациентов после АТСКК ассоциировалась с нормализацией титров антител против нативной ДНК и антинуклеарных антител, повышением количества CD4+CD45RA+ Т-клеток, CD4+CD25+bright Т-клеток и CD4+Foxp3+регуляторных Т-клеток. Авторы указывают на необходимость проведения рандомизированных многоцентровых клинических исследований для выяснения роли АТСКК в лечении резистентной СКВ.

В исследовании, посвященном сочетанному поражению органов при системных аутоиммунных заболеваниях (Синопальников Д.О., Богданов А., Цыган Е.Н.), прослежены особенности поражения бронхолёгочной системы. Известно, что патология лёгких при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) развивается с частотой от 15 до 80% в зависимости от формы заболевания и характеризуется вовлечением в процесс дыхательных путей, альвеол, интерстиция, плевры и сосудов,

Согласно данным исследования вариантами поражения органов дыхания у ревматологических больных являются: первичное поражение, вызванное собственно самим заболеванием, и вторичное поражение, обусловленное токсичностью используемых препаратов. Из всех видов поражений лёгких преобладает группа интерстициальных повреждений лёгких. К другим видам поражения органов дыхания относятся внебольничные пневмонии; плевриты с небольшим объёмом выпота; поражение дыхательной мускулатуры (при полимиозите, дерматополимиозите); бронхиты и бронхиолиты (например, при применении D-пенициллина); нарушение бронхиальной проходимости и бронхоспазм (при синдроме Черджа — Стросса) и др. В большинстве случаев поражение органов дыхания проявляется в период развернутой клинической картины СЗСТ и характеризуется дву-

сторонним характером, чаще с локализацией процесса в базальных отделах лёгких, вовлечением в патологический процесс плевры; редким возникновением легочной гипертензии и наличием бронхообструктивного синдрома (особенно характерно для синдрома Черджа — Стросс, узелкового полиартериита и ревматоидного артрита. Обращает внимание, что тяжесть дыхательной недостаточности более выражена при системной склеродермии и ревматоидном артрите.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявлять дыхательную недостаточность на ранних этапах развития фиброзирующего альвеолита (системная склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка). При развитии бронхиолита появляются обструктивные изменения. Наиболее информативным показателем является диффузионная способность лёгких, снижение которой наблюдается еще на доклинической стадии альвеолита (отражает субклиническое вовлечение интерстиция легких в патологический процесс). С помощью рентгенографии при фиброзирующем альвеолите выявляется усиление лёгочного рисунка за счёт интерстициального компонента преимущественно в нижних отделах лёгочных полей, двусторонний характер, возможны двусторонние мелкоочаговые инфильтративные затемнения, чередующиеся с «признаками матового стекла».

Компьютерная томография высокого разрешения наиболее информативна из неинвазивных методов диагностики поражения легких при СЗСТ. Она позволяет оценить активность воспаления и фиброза, что важно для определения объёма терапии. Перфузионная сцинтиграфия лёгких с технецием используется для выявления субклинической стадии поражения органов дыхания и оценки прогноза. Высокий клиренс технеция свидетельствует в пользу повреждения эпителиальных клеток и высокого риска прогрессирования заболевания.

При бронхоскопии выявляются изъязвления слизистой оболочки бронхов, паралич голосовых связок, воспаление гортани (системная красная волчанка), а также проводят биопсию лёгочной ткани и забор жидкости для последующего цитологического и морфологического исследований.

Видеоторакоскопия и открытая биопсия лёгких необходимы для получения биоптатов лёгочной ткани.

Проблемой, сохраняющей актуальность в ревматологии на сегодняшний день, являются неврологические расстройства при СЗСТ и системных васкулитах, распространенность которых, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 90%. Наиболее частым поражением ЦНС является церебральный васкулит с клиническими признаками острой и/или хронической ишемии мозга. По данным Т.Н. Пирской, хроническая ишемия мозга была выявлена у 91% пациентов, из них дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) 1 степени диагностирована у 23%, 2 степени — у 65% и 3 степени — у 1% обследованных. У 75% пациентов с поражением ЦНС наблюдался синдром когнитивных нарушений разной степени выраженности. Частота инсультов среди больных с клиническими про-

явлениями церебральной васкулопатии достигала 24%, ишемическое нарушение отмечено у большинства больных (92%), геморрагическое — у 7%.

При анализе аутопсийного материала показано отсутствие воспалительных изменений в мозговой ткани, но в двух случаях были выявлены небольшие ишемические очаги в белом веществе полушарий. При исследовании церебральных сосудов во всех случаях имелись изменения: набухание эндотелия, васкулит с инфильтрацией периваскулярного пространства и стенок сосудов, причём в двух случаях — выраженной. Названные изменения в стенках сосудов отмечены были в интракраниальных артериях и венах, преимущественно малого калибра. Три пациента не имели при жизни клинических признаков недостаточности мозгового кровообращения, а у одного хроническая ишемия мозга была выражена минимально (дисциркуляторная энцефалопатия 1 степени). Несмотря на малое число аутопсий церебральный васкулит (васкулопатия), имеется практически у всех пациентов с системной патологией соединительной ткани, но не всегда проявляется клинически.

Один из разделов конференции был посвящён проблеме атерогенеза, прогрессирование которого во многом связывают с иммуновоспалительными механизмами. Индукторами воспаления выступают модифицированные липопротеины, выполняющие роль аутоантигенов, а также различные микроорганизмы. В работе С.В. Столова и Д.К. Клейн были исследованы биоптаты сосудистой стенки коронарных артерий на предмет содержания в ней генетического материала ряда микроорганизмов. Обследовано 24 пациента, поступивших в клинику для хирургической реваскуляризации по поводу атеросклероза коронарных, брахицефальных и периферических артерий нижних конечностей. Выявление ДНК вирусов простого герпеса осуществлялось методом ПЦР из биоптатов, взятых интраоперационно. В большинстве биоптатов сосудистой стенки обнаружена ДНК герпес-вирусов. У больных ИБС чаще всего обнаруживался цитомегаловирус (45,5%), ВПГ 6 типа (36,4%) и ВПГ 1 и 2 типов (18,2%). Среди пациентов с атеросклерозом брахицефальных (преимущественно внутренней сонной) артерий цитомегаловирус обнаруживался в 82% случаев, ВПГ 1, 2 — в 54,5%, ВПГ 6 — в 45,5%. В исследовании также определена распространенность ДНК бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) в сосудистой стенке. БГСА выявлен у 2 (18,2%) больных ИБС и у 2 (18,2%) больных с цереброваскулярным атеросклерозом. Ретроспективный анализ показал, что несмотря на высокую распространенность микроорганизмов в сосудистой стенке, частота развития осложнений раннего послеоперационного периода не увеличивалась.

Исследование позволило сделать вывод о том, что в артериальной стенке у больных с различной локализацией атеросклероза выявлена высокая частота встречаемости ДНК цитомегаловируса и ВПГ 1 и 2 типов. Длительная персистенция этих микроорганизмов в тканях может приводить к повреждению структур-

ных элементов сосудистой стенки и служить плацдармом для развития в дальнейшем атеросклероза.

Роль цитокиновой системы в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС) в последние годы хорошо изучена, однако роль и прогностическое значение большинства компонентов этого звена воспаления при атерогенезе в целом изучены недостаточно. В.И. Мазуровым и В.И. Шальнёвым проведено комплексное изучение динамики содержания интерлейкинов плазмы крови в различные сроки острого коронарного синдрома и оценена их связь с клиническим течением и исходами заболевания.

Обследовано 156 больных острым коронарным синдромом. Интерлейкины плазмы крови (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, INF- γ) определяли мультиплексным методом в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС. Оценку клинического течения проводили в течение 12 месяцев от момента госпитализации. На основании анализа клинического течения синдрома были выделены группы больных с осложненным течением (59 больных) и неосложненным течением (97 больных).

В острой стадии ОКС отмечена разнонаправленная динамика перечисленных ранее медиаторов воспаления с повышением средних значений всех изучавшихся цитокинов. Наибольшие средние значения IL-6 и TNF- α отмечены в первые сутки заболевания с последующим снижением к 14 суткам от развития ОКС. Средние значения IL-4, IL-8, IL-10, INF- γ и GM-CSF в течение первых двух недель увеличивались по отношению к исходным показателям. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение средних значений всех изучавшихся медиаторов воспаления по отношению к первым 14 суткам заболевания. При сравнении содержания цитокинов в группах с осложненным и неосложненным течением ОКС отмечен достоверно более высокий уровень большинства изучавшихся цитокинов при осложненном течении заболевания.

Наибольшее прогностическое значение выявлено для динамики содержания IL-6. Содержание IL-6 снизилось у большинства больных к 14 суткам заболевания, но у части больных отмечено увеличение уровня IL-6 в этот период. При анализе данных с использованием метода логистической регрессии у больных с этим типом динамики IL-6 достоверно чаще встречалось осложненное течение ОКС (ОР=1,4; 95% ДИ=1,1–1,8). Изменения содержания других изучавшихся цитокинов в острой стадии ОКС не имели достоверной корреляционной связи с последующим клиническим течением заболевания.

Основным выводом данного исследования является то, что в первые 14 суток развития острого коронарного синдрома отмечена активация цитокиновой системы с повышением содержания в плазме крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Увеличение содержания IL-6 в течение первых двух недель заболевания является неблагоприятным прогностическим признаком. Автор также делает вывод о том, что оценка содержания данного цитокина в крови может быть важной при выборе тактики лечения ОКС.

В работе, посвященной проблемам атеросклероза, В.И. Мазуров и В.И. Шальнёв изучили влияние лечения статинами при раннем их назначении больным острым коронарным синдромом на клиническое течение, уровень С-реактивного белка и интерлейкинов плазмы крови.

У 303 больных с ОКС, рандомизированных в две группы, — контрольную, получавших стандартную терапию, и основную, получавших с первых суток дополнительно терапию статинами (40 мг симвастатина или 80 мг аторвастатина в сутки) проведена оценка СРБ высокоточным количественным методом и интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , GM-CSF, INF- γ) в первые 24 часа, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС. Клиническое течение ИБС оценивали в течение 12 месяцев с момента госпитализации.

Наблюдение показало, что уровень СРБ снизился в течение двух недель с $22,9 \pm 3,7$ мг/л до $10,3 \pm 1,2$ мг/л в группе больных, получавших статины, а в контрольной группе за этот период он снизился менее чем на 3 мг/л. Более значительно С-реактивный белок снизился в подгруппе больных, получавших 80 мг аторвастатина в сутки. Важно отметить, что уровни TNF- α , IL-2, IL-6 к 14 дню снизились, а средние значения IL-4, IL-8, IL-10, INF- γ , GM-CSF увеличились в обеих группах. Отмечена высокая корреляция динамики IL-6 с уровнем СРБ ($r=0,72$). Через 6 месяцев отмечено значительное уменьшение средних значений всех медиаторов воспаления. При этом у больных, получавших статины, выявлены достоверно более низкие уровни СРБ, IL-6, IL-8, GM-CSF и достоверно более высокое содержание IL-10 по сравнению с контрольной группой. Наиболее существенным различием в клиническом течении была частота ранней постинфарктной стенокардии, которая значительно чаще наблюдалась в контрольной группе. В группе больных ИБС, получавших статины, реже отмечались повторные госпитализации в связи с рецидивами ОКС.

Таким образом, исследование показало, что раннее начало терапии статинами приводит к достоверному снижению частоты постинфарктной стенокардии (на фоне уменьшения содержания в крови СРБ). В группе больных, получавших статины, через 6 месяцев отмечено достоверно более высокое среднее значение IL-10 и более низкие уровни СРБ, IL-6, IL-8, GM-CSF, что сочеталось с более благоприятным клиническим течением ИБС.

На конференции также было уделено большое внимание обменно-дистрофическим заболеваниям суставов — остеоартрозу и подагре, проблемам диагностики и лечения остеопороза, хирургической помощи ортопедическим больным, особенностям течения сопутствующей патологии при аутоиммунных заболеваниях и другим вопросам клинической ревматологии. Более подробно с материалами конференции можно ознакомиться в сборнике «Актуальные проблемы ревматологии», выпущенном Издательским домом СПбМАПО в сентябре 2010 г.

УДК 612-022

**СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ТРОМБОЛИЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА
С ТРОМБОЗОМ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

Ю.А. Шнейдер, И.С. Курापеев, Е.Е. Худеньких, Е.В. Слепенко, П.Г. Святогор, А.М. Нитишевский
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава. Россия

**CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS THERAPY THE PATIENT
WITH A THROMBOSIS OF THE AORTIC PROSTHESIS**

J.A. Shnejder, I.S. Kurapeev, E.E. Khudenskikh, E.V. Slepёnok, P. G., Svjatogor, A.M. Nitishevskij

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

У пациента после протезирования корня и восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом в послеоперационном периоде появились признаки острого тромбоза протеза. Проведен тромболизис с отчетливым положительным эффектом.

Ключевые слова: аортальный стеноз; аневризма восходящего отдела аорты; тромбоз аортального протеза; тромболизисная терапия

The clinical case of patient F. who was undergone operation of Bental de Bono (aortic root and ascending aorta replacement with valve conduit) is presented. In the postoperative period there were signs of a acute thrombosis of the aortic prosthesis. Thrombolysis was performed with a distinct positive effect.

Key words: aortal stenosis; aneurysm of ascending department of an aorta; thrombosis of the aortic prosthesis; thrombolytic therapy

Пациент Ф., 71 г. поступил в клинику сердечно-сосудистой хирургии СПбМАПО 24 мая 2010 года с диагнозом:

Основной: Хроническая ревматическая болезнь сердца. Порок аортального клапана. Критический аортальный стеноз. Аортальная недостаточность III степени. Аневризма восходящего отдела аорты.

Осложнение основного заболевания: Относительная трикуспидальная недостаточность II степени. Легочная гипертензия 1 степени. Гипертрофия левого желудочка. Стенокардия напряжения I ФК. Очаговый кардиосклероз в области нижней стенки левого желудочка. Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии, III ФК (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Кисты левой почки. Мочекаменная болезнь. Камень левой почки. Варикозное расширение вен нижних конечностей. ХВН 0–1 ст.

Из анамнеза известно: с детства педиатром выявляли шум в сердце. На учете у кардиолога не состоял, прицельно не обследовался. Переносимость нагрузок оставалась высокой, активно занимался спортом. В 25 лет после переохлаждения дважды за 3 месяца перенес тонзиллит. Лечился в стационаре. Выполнена тонзиллэктомия. Ревматологом не осматривался, на учете не состоял. В 2006 году во время профилактического осмотра выявлен грубый систолический шум над аортой, по этому поводу не обследовался. Ухудшение состояния с начала декабря 2009 года: перенес ОРВИ, лечился амбулаторно. В январе появилась одышка с постепенным снижением толерантности к физичес-

кой нагрузке до минимальной и появлением отеков нижних конечностей до уровня верхней трети голеней ближе к вечеру, за 2 месяца похудел на 12 кг. 06.03.10 г. в связи с прогрессированием перечисленных жалоб госпитализирован в городскую больницу с диагнозом: Ревматизм, активность 2 ст. Порок аортального клапана. На фоне проводимой терапии состояние пациента улучшилось: уменьшились проявления одышки, исчезли отеки на голенях. Поступил в клинику сердечно-сосудистой хирургии СПбМАПО для обследования и оперативного лечения. На ЭхоКГ: критический аортальный стеноз с максимальным градиентом 101 мм рт. ст, регургитация 3 ст с vena contracta 8 мм. Аневризма восходящего отдела аорты до 57 мм. При коронарографии гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Пациенту было показано оперативное лечение протезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты. Операция выполнена 27.05.2010 года. Интраоперационно выявлено: сердце значительно увеличено в размерах, преимущественно за счет левого желудочка, аорта расширена в восходящем отделе до 6,0 см, дуга аорты — 3,0–3,5 см в диаметре на уровне брахицефального ствола. Подключен АИК (аорта в области дуги — правое предсердие, дренаж левого желудочка). Пережата аорта. Антероретроградная кардиоплегия раствором кустодиола объемом 2 л в коронарный синус и в корень аорты, а после вскрытия аорты — в устья коронарных артерий. Наружное охлаждение сердца тающим льдом. Аорта поперечно пересечена выше синотубулярного сочленения. Аортальный клапан трехстворчатый, створки значительно кальцинированы, утолщены, деформированы,

с переходом кальциноза на фиброзное кольцо. В центре правой коронарной створки имеется несквозной дефект овальной формы размерами 0,9×0,4 см (рис. 1).



Рис. 1. Несквозной дефект правой коронарной створки

Створки аортального клапана иссечены. В аортальную позицию тринадцатую П-образными швами с прокладками имплантирован конduit — протез аортального клапана Мединж № 23 с закрепленным сосудистым протезом № 26. (рис. 2). В основание протеза поочередно вшиты устья левой, правой и огибаю-

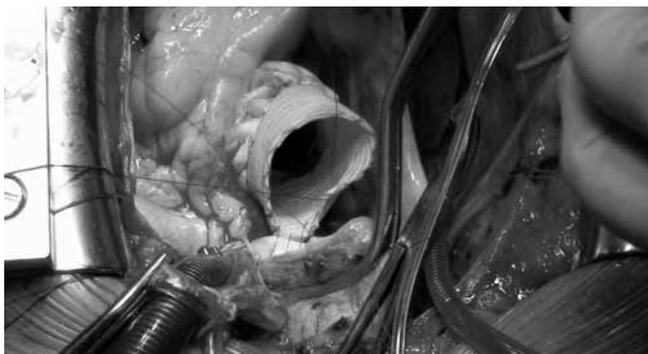


Рис. 2. В аортальную позицию имплантирован протез аортального клапана

щей (отходящей отдельным устьем от правого коронарного синуса) коронарных артерий. Свободный край аорты непрерывным швом нитью пролена 4/0 сшит со стенкой сосудистого протеза по типу манжетки. Дистальный участок аневризмы отсечен на уровне устья брахицефального ствола. Сформирован анастомоз конец-в-конец дистальной части протеза с дугой аорты. (рис. 3). Снят зажим с аорты. Сердечная деятельность восстановлена разрядами дефибрилятора.

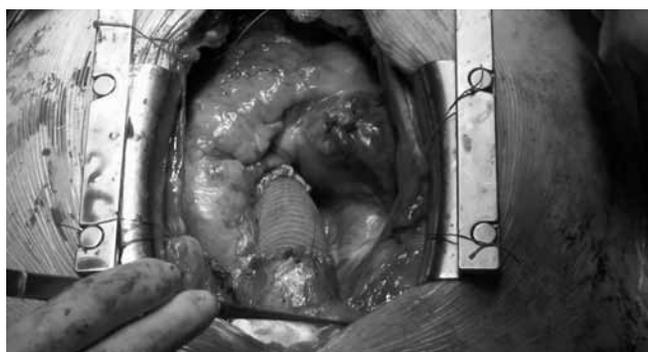


Рис. 3. Анастомоз «конец-в-конец» дистальной части протеза с дугой аорты

Длительность искусственного кровообращения — 143 мин., пережатие аорты — 93 мин.

Экстубирован на следующие сутки и переведен в отделение.

В послеоперационном периоде наблюдался двусторонний гидроторакс (уровень жидкости слева 7 см, справа 10 см). Были проведены повторные пункции правой плевральной полости, с получением 300,0; 900,0 и 1300,0 содержимого серозно-геморрагического характера. На всем протяжении послеоперационного периода пациент не лихорадил, получал адекватные дозы антикоагулянтов (варфарин), в течение 3 недель отчетливо выслушивалась работа протеза аортального клапана, слабый систолический шум на протезе. Однако 18.06.10. появился интенсивный систолический шум на протезе аортального клапана, на фоне которого работа клапана стала менее отчетливой. 21.06.10. выросла интенсивность систолического шума во всех точках, максимально выраженный во 2 точке над аортой, иррадирующий на верхушку сердца и сосуды шеи. При этом жалоб пациент не предъявлял, общее соматическое состояние оставалось удовлетворительным. На момент выявления систолического шума МНО было равно 3,37. Выполнена флюороскопия клапана, выявлено ограничение движения створок протеза. На ЭхоКГ: в аортальной позиции протез с максимальным градиентом 122–132 мм рт. ст, средним — 64 мм рт. ст. Регургитация 1–2 ст. Нельзя исключить тромбоз протеза. К терапии добавлен клексан (по 0,4 мг 2 раза в сутки п/к). На следующий день отрицательная динамика: максимальный градиент 145–155 мм рт. ст, средний градиент 74 мм рт. ст., регургитация 2 ст. Самочувствие пациента не изменилось. Учитывая высокий риск повторной операции у данного больного, принято решение выполнить тромболизис, для чего пациент был переведен в отделение реанимации. В качестве тромболитика использован активатор тканевого плазминогена (альтеплаза) в суммарной дозе 100 мг в течение 2 ч (10 мг внутривенно болюсно в течение 1–2 мин., затем 90 мг в течение последующих 2 ч), по окончании тромболизиса пациенту введен гепарин под контролем АЧТВ (в 1,5 раза выше нормы). Через 20 минут от начала тромболизисной терапии при аускультации отмечена отчетливая мелодия работы протеза клапана, значительное уменьшение интенсивности систолического шума над аортальным клапаном. Пациент на следующий день переведен в палату кардиохирургического отделения. Продолжена антикоагулянтная терапия (варфарин) с поддержанием МНО на уровне 3,0–3,5; к терапии подключены антиагреганты (тромбо АСС). На контрольной ЭхоКГ положительная динамика: в аортальной позиции протез с максимальным градиентом 46 мм рт. ст, средним 21 мм рт. ст, регургитация 1 ст. По данным чреспищеводной ЭхоКГ, протез без признаков дисфункции, дополнительных образований на протезе не выявлено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии через 1 месяц после операции и неделю после выполнения тромболизиса. В настоящее время продолжает работать по месту жительства врачом скорой медицинской помощи, самочувствие удовлетворительное.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статья должна быть представлена в виде распечатки на одной стороне листа формата А4 с двойным межстрочным интервалом шрифтом высотой не менее 2,5 мм. На странице должно быть не более 30 строк, в строке – не более 60 знаков, т. е. 1 800 знаков (включая пробелы между словами). Размеры полей страницы: верхнее и нижнее — не менее 20 мм, левое — 30 мм, правое — 10 мм. Страницы должны быть пронумерованы. Одновременно статью необходимо представить набранной в текстовом редакторе WinWord на диске (CD, DVD). Для набора использовать шрифт Times New Roman.

2. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов (в русской и английской транскрипции); название статьи (в русской и английской транскрипции); юридическое название учреждения, из которого вышла работа (в русской и английской транскрипции), ученое звание (степень), инициалы и фамилия его руководителя; город, где находится учреждение. Непосредственно перед текстом статьи пишется резюме (объемом не более $\frac{1}{2}$ страницы, на русском и английском языках) и ключевые слова на русском и английском языках.

3. Статья должна иметь разделы: введение, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список. **В статье и библиографическом списке не должны упоминаться неопубликованные работы.** Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТу 7.0.5-2008. Источники располагаются в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены.

В конце статью подписывают все авторы с указанием полностью имени, отчества, точного почтового адреса и телефонов.

4. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

5. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин — Международной системе единиц (СИ).

6. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

7. Фамилии авторов (отечественных и зарубежных) в тексте пишутся с инициалами, иностранных — только в оригинальной транскрипции (без транскрипции на русский язык). В квадратных скобках после фамилии цитируемого автора указывается только номер источника по библиографическому списку.

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы по СИ.

9. Иллюстративные материалы присылаются в 2 экземплярах в конверте. Фотографии и рентгенограммы должны быть контрастными. Рисунки, чертежи и диаграммы должны быть четкими (выполнены тушью или с использованием компьютерной графики). Рентгенограммы (в том числе компьютерные томограммы и др.), эхограммы присылать с пояснительной схемой. На обороте каждого рисунка (фотографии, рентгенограммы и др.) карандашом указать порядковый номер, фамилию автора и название статьи, обозначить верх и низ. Подписи к рисункам (фотографиям и т. д.) печатаются на отдельном листе с указанием номеров рисунков и всех обозначений на них (цифрами или буквами). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски препарата. Рисунки можно передать в электронном виде, **отдельными файлами в формате TIFF** (растровые, разрешение не менее 300 точек на дюйм), **Corel Draw** (векторные) или **Excel** (графики и диаграммы). **Имя файла должно содержать номер иллюстрации. Внедрение иллюстративного материала в текстовый файл статьи (*.doc) и подготовка иллюстраций в текстовом редакторе (Word) недопустимы!** Если график (диаграмма) подготовлен в программе Excel, то не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными. **Для графиков и диаграмм использовать только белый фон.**

10. Направление в редакцию статей, которые уже напечатаны или посланы для печати в другие издания, не допускается.

11. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей.

«Вестник МАПО»
Редактор: В. П. Медведев

Подписано в печать 25.12.10 г. Формат 60×84 ¹/₈. Бумага мелованная. Печать офсетная. Печ. л. 14. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

Санкт-Петербург, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.
191015, Санкт-Петербург, Киричная ул., д. 41.