

ВЕСТНИК

СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

HERALD
of the Northwestern State
Medical University named after I.I. Mechnikov

Научно-практический журнал

Том 7 • № 1 • 2015

Основан в феврале 2009 года

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2015

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,
профессор, д-р мед. наук)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
С.А. Сайганов (д-р мед. наук)
С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)
Е.Л. Насонов (Москва)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
Е.В. Шлякто (Санкт-Петербург)
Ф. Шерперель (Франция)
Ю. Ямашита (Япония)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Mazurov. Honoured Science Worker member of
Academy of Sciences, professor, doctor of medicine

VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkoy (professor, doctor of medicine)

EDITORIAL BOARD

L.A. Alikbayeva (professor, doctor of medicine)
N.I. Glushkov (professor, doctor of medicine)
V.P. Zemlyanoy (professor, doctor of medicine)
O.Yu. Kouznetzova (professor, doctor of medicine)
A.M. Lila (professor, doctor of medicine)
S.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)
Yu.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)
V.P. Medvedev (professor, doctor of medicine)
E.S. Mishin (professor, doctor of medicine)
V.I. Novikov (professor, doctor of medicine)
S.L. Plavinsky (professor, doctor of medicine)
F.P. Romanyuk (professor, doctor of medicine)
M.M. Safronova (professor, doctor of medicine)
S.A. Sayganov (doctor of medicine)
S.V. Stolov (executive secretary, doctor of medicine)
E.E. Topouzov (professor, doctor of medicine)
A.I. Tyukavin (professor, doctor of medicine)
V.N. Filatov (professor, doctor of medicine)
S.B. Shustov (professor, doctor of medicine)

Editorial staff

Chairman

O.G. Hourzilava (professor, doctor of medicine)

Editorial staff

N.M. Anitchkov (St. Petersburg)
S.F. Bagnenko (St. Petersburg)
A.G. Baindurashvili (St. Petersburg)
A.Yu. Baranovsky (St. Petersburg)
N.N. Klimko (St. Petersburg)
V.A. Kozlov (St. Petersburg)
I.V. Mayev (Moscow)
E.L. Nasonov (Moscow)
V.A. Neverov (St. Petersburg)
M.M. Odinak (St. Petersburg)
V.G. Radchenko (St. Petersburg)
S.A. Simbirtsev (St. Petersburg)
V.N. Smirnov (St. Petersburg)
G.B. Fedoseyev (St. Petersburg)
I.S. Freidlin (St. Petersburg)
E.V. Shlyachto (St. Petersburg)
P. Scherpereel (France)
Y. Yamashita (Japan)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98

E-mail: vestnik@spbmaro.ru

Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

в сети Интернет (www.elibrary.ru, spbmaro.ru).

Тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Е. Баутин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ МАНЕВРА МОБИЛИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 7

В.И. Мазуров, Н.В. Гончар

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОЖИРЕНИИ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ..... 15

В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина, М. Абулула, К. А. Загородникова, А. А. Топанова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS622342 ГЕНА SLC22A1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ..... 22

М. Абулула, В.Л. Баранов, Н.В. Ворохобина

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 2C9 НА ИНДИВИДУАЛЬНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛИКЛАЗИДУ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА..... 28

Д.В. Реброва, З.Р. Шафигуллина, А.А. Лисицын, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, Е.В. Обьедкова, Ш.М. Асадулаев

КРИТЕРИИ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ ЗАБОРЕ КРОВИ ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ..... 34

В.А. Громова, Н.В. Ворохобина, О.Ф. Малыгина, А.В. Кузнецова

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЖЕНЩИН С ДИФУЗНО-УЗЛОВЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ..... 40

Б. Радха, С.А. Сайганов, Т.Ю. Громько

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НИЖНЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ 46

К.А. Загородникова, А.А. Топанова, М.А. Настас, В.А. Шумков

ВЕРОЯТНАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СИМВАСТАТИНУ В НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЕ..... 53

А.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.В. Сердюков

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ 58

В.Е. Куликов, Т.А. Емелина, В.А. Корнилова, М.А. Тонеева, Э.Р. Антонова

ГЕМОДИНАМИКА В ВЕТВЯХ ДУГИ АОРТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ 64

В.Б. Гриневиц, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас, Е.М. Решетнева

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СМЕШАННЫМИ СТЕАТОГЕПАТИТАМИ..... 68

А.С. Измайлов, Т.В. Коцур

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И МИКРОФОТОКОАГУЛЯЦИИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПРИ ОКОЛОСУБПОРОВЫХ РЕЖИМАХ ИЗЛУЧЕНИЯ ДИОДНОГО ЛАЗЕРА..... 74

<i>А.Н. Барина, С.Л. Плавинский, Н.Х. Виноградова</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОДНОМОМЕНТНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С – ОТСУТСТВИЕ ПОСТОЯНСТВА РИСКА	78
<i>С.В. Старевская, М.М. Голобородько, О.В. Берлева, С.В. Барашкова, И.Ю. Мельникова, В.Ю. Детков, В.П. Молодцова</i> СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	88
<i>М.Г. Соколова</i> НЕЙРОТРОФИНЫ – МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЦНС У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБЕРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ.....	93
<i>А.В. Козловская</i> АНЕМИЯ У МАТЕРИ И МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННОГО	97
<i>Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий, И.В. Берлев</i> ИТОГИ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ.....	105
<i>Б.Б. Фишман, М.А. Тонеева, В.Е. Куликов, В.А. Корнилова, Э.Р. Антонова</i> ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ.....	110
<i>Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.А. Тотолян</i> УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	115
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
<i>И.М. Барсукова</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ТАРИФА НА ПРОВЕДЕНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РАБОТУ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	122
<i>В.И. Петров, О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко</i> ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН.....	128
ОБЗОР	
<i>И.В. Галанин, А.Г. Нарышкин, А.Л. Горелик, С.Д. Табулина, В.А. Михайлов, Т.А. Скоромец, С.В. Лобзин</i> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ	134
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>М.С. Султанов, А.Н. Литвинов, М.М. Нахумов</i> СЛУЧАЙ ЗАТРУДНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА ПРИ АТИПИЧНОМ ПОЛОЖЕНИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА НА ФОНЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	144
<i>Н.В. Иванова, В.П. Эринчек, Ю.Н. Гришкин</i> РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	147
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	152

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

A. Bautin

PHARMACOLOGICAL AUGMENTATION OF LUNG RECRUITMENT EFFECTS IN THE THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER CARDIAC SURGERY7

Mazurov V.I., Gonchar N.V.

COMORBID CONDITIONS IN PRIMARY OBESITY AS A POSSIBLE PREDICTOR OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN15

V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina, M. Abulula, K.A. Zagorodnikova, A.A. Topanova

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SLC22A1 RS622342 GENETIC POLYMORPHISM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS, TAKING METFORMIN22

M. Abulula, V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina

EFFECT OF CYTOCHROME P450 2C9 GENE POLYMORPHISMS ON INDIVIDUAL SENSITIVITY TO GLICLAZIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS28

D.V. Rebrova, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, E.V. Obedkova, S.M. Asadulaev

LATERALIZATION CRITERIA IN ADRENAL VEIN SAMPLING IN PATIENTS WITH PRIMARY ALDOSTERONISM BY HIGH EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY34

V.A. Gromova, N.V. Vorokhobina, O.F. Malygina, A.V. Kuznetsova

EFFICIENCY OF THE LOW-DOSE FORMS ESTROGEN-GESTAGEN DRUG TREATMENT TO WOMEN WITH COMPENSATED HYPOTHYROIDISM AND EUTHYROIDISM40

B. Radha, S.A. Sayganov, T.Y. Gromiko

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION46

K.A. Zagorodnikova, A.A. Topanova, M.A. Natas, V.A. Shumkov

POSSIBLE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS FOR INDIVIDUAL SENSITIVITY TO SIMVASTATIN IN INITIAL THERAPEUTIC DOSE53

A.G. Manasyan, S.U. Ermolov, A.L. Dobkes, S.G. Manasyan, S.V. Serdyukov

FEATURES OF INTRAHEPATIC MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION58

V.E. Kulikov, T.A. Emelina, V.A. Kornilova, M.A. Toneva, E.R. Antonova

HEMODYNAMICS IN THE BRANCHES OF THE AORTIC ARCH IN CHRONIC LIVER DISEASES64

V.B. Grinevich, Y.A. Kravchuk, E.I. Sas, E.M. Reshetneva

PREBIOTIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS MIXED68

A.S. Izmaylov, T.V. Kotsur

COMPARATIVE ESTIMATION OF LASER COAGULATION EFFICIENCY IN MACULAR AND MICROPHOTOCOAGULATION OF HIGH DENSITY IN DIABETIC MACULOPATHY TREATMENT74

A.N. Barinova, S.L. Plavinski, N.H. Vingradova

USE OF CROSS-SECTIONAL DATA TO ESTIMATE FORCE OF INFECTION FOR HIV INFECTION AND HEPATITIS C – ABSENCE OF CONSTANT RISK78

S. Starevskaya, M. Goloborodko, O. Berleva, S. Barashkova, I. Melnikova, V. Detkov, V. Molodtsova

CONDITION OF RESPIRATORY MUCOSA AT CHILDREN WITH RESPIRATORY DISTRESS88

<i>M.G. Sokolova</i> NEUROTROPHINS-MARKERS REPARATIVE-DESTRUCTIVE PROCESSES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY.....	93
<i>A.V. Kozlovskaya</i> MATERNAL ANEMIA AND BIRTHWEIGHT	97
<i>E.S. Mikhailin, L.A. Ivanova, A.G. Savitsky, I.V. Berlev</i> THE RESULTS OF WORK OF THE SPECIALIZED CENTER FOR MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN MINORS.....	105
<i>B.B. Fishman, M.A. Toneeva, V.E. Kulikov, V.A. Kornilova, E.R. Antonova</i> DYNAMICS OF CYTOKINS AND THEIR INTERRELATION IN LIVER CIRRHOSIS	110
<i>E.G. Murasov, S.V. Stolov, A.A. Totolian</i> CYTOKINES PROFILE BRONCHOALVEOLAR LAVAGE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA.....	115

HEALTH CARE OR PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

<i>I.M. Barsukova</i> ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF INTRODUCTION OF THE TARIFF FOR CARRYING OUT THROMBOLYTIC THERAPY IN WORK OF THE PRE-HOSPITAL STAGE OF THE EMERGENCY MEDICAL SERVICE.....	122
<i>V.I. Petrov, O.V. Shatalova, O.N. Smuseva, V.S. Gorbatenko</i> PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONVENTIONAL PHARMACOTHERAPY OF DEEP VEIN THROMBOSIS.....	128

REVIEW

<i>I.V. Galanin, A.G. Naryshkin, A.L. Gorelik, S.D. Tabulina, V.A. Michailov, T.A. Skoromets, S.V. Lobzin, A.G. Naryshkin</i> THE PRESENT STATE OF NEUROPLASTICITY IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY.....	134
--	-----

CLINICAL CASE

<i>M.S. Sultanov, A.N. Litvinov, M.M. Nakhumov</i> THE CASE OF DIFFICULTY DIAGNOSIS OF ACUTE APENDICITIS IN ATYPICAL POSITION ON THE APPENDIX ON THE BACKGROUND OF THE MALFORMATION OF ABDOMINAL CAVITY	144
<i>N.V. Ivanova V.P. Aerinchek Y.N. Grishkin</i> RESISTANT HYPERTENSION PATIENT WITH PRIMARY ALDOSTERONISM	147

INSTRUCTION TO AUTOR	152
-----------------------------------	------------

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ МАНЕВРА МОБИЛИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

А.Е. Баутин

Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования заключалась в оценке возможности повышения эффективности маневра мобилизации альвеол (ММА) при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) путем дополнительного эндобронхиального введения препарата сурфактанта. Материалы и методы. В проспективное нерандомизированное контролируемое исследование были включены 33 пациента, перенесшие операции на сердце, осложнившиеся развитием ОРДС средней и тяжелой степени. У 14 пациентов использовался изолированный ММА (группа «ММА»), в 19 случаях (группа «ММА и сурфактант») дополнительно к ММА эндобронхиально вводили препарат сурфактанта (Сурфактант-БЛ, «Биосурф» Россия). Результаты. Через 12 ч после включения в исследование отмечено достоверное увеличение индекса PaO_2/FiO_2 в обеих группах. Достоверное снижение среднего показателя FiO_2 достигнуто через 12 ч в группе «ММА и сурфактант» и через 24 ч в группе «ММА». Продолжительность респираторной поддержки была ниже в группе «ММА и сурфактант»: $87,5 \pm 35,3$ ч против $175,3 \pm 52,5$, $p < 0,001$. Обнаружено различие в частоте развития вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП): 10,5% в группе «ММА и сурфактант» и 42,9% в группе «ММА», $p < 0,05$. Период лечения в ОАРИТ был короче у пациентов группы «ММА и сурфактант»: $132,5 \pm 42,2$ ч против $282,5 \pm 110,2$ ч, $p < 0,01$. Достоверного различия в летальности не отмечено: 3 случая (15,8%) в группе «ММА и сурфактант», 3 летальных исхода (21,4%) в группе «ММА». Выводы. Дополнение методики ММА эндобронхиальным введением препарата сурфактанта способствует более быстрому восстановлению оксигенации, сокращению времени проведения респираторной поддержки и пребывания в ОАРИТ, снижению риска развития ВАП.

Ключевые слова: кардиохирургия; ОРДС; сурфактант.

Введение

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) продолжает оставаться одним из наиболее частых и значимых для прогноза осложнений вмешательств на сердце. Дисфункция легких с нарушением газообмена развивается после 25% - 30% подобных операций [1, 2]. Наиболее тяжелой формой ОДН у кардиохирургических пациентов традиционно считается острый респираторный дистресс - синдром (ОРДС), поскольку именно для этого состояния характерны самые высокие показатели летальности, выраженные нарушения оксигенации и необходимость в длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По современным данным риск развития ОРДС после операций на сердце составляет от 0,6% до 3% [3, 4].

Высокая частота ОРДС у пациентов кардиохирургического профиля в первую очередь связана с неблагоприятным воздействием искусственного кровообращения (ИК) на легкие. Свойственные для ИК системная воспалительная реакция и реперфузионный синдром способствуют повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны, что приводит к выходу альбумина, фибриногена и

протеаз в альвеолярное пространство с последующей инактивацией сурфактанта и повреждением альвеолоцитов II типа [1, 5]. На морфологическом уровне итогом данных событий становится развитие микроателектазирования, закономерно увеличивающего шунтирование и гипоксемию [6].

Основу современной интенсивной терапии ОРДС составляет респираторная поддержка, соответствующая подходам концепции «открытого легкого». Этот принцип подразумевает периодическое выполнение маневра мобилизации альвеол с достижением в дыхательных путях давления, равного значению «точки открытия» альвеол и продолжение респираторной поддержки с положительным давлением конца выдоха (ПДКВ), превышающим так называемую «точку закрытия» альвеол. Указанная концепция, впервые предложенная В. Lachmann в 1992 году [7], получила развитие в создании нескольких десятков методик выполнения маневра мобилизации альвеол (ММА). Применение этих респираторных приемов позволяет расправить зоны микроателектазирования, за счет этого добиться снижения шунтирования и коррекции

гипоксемии. Кроме того, использование ММА позволяет предупредить развитие ключевых механизмов вентилятор-индуцированного повреждения легких – вольюмо – и биотравмы.

В настоящее время эффективность концепции «открытого легкого» подтверждена при ОРДС различной этиологии. В последние годы опубликованы данные об успешном применении ММА как при интраоперационных нарушениях газообмена у кардиохирургических пациентов [8, 9], так и при ОРДС после вмешательств на сердце [10].

Эффективность ММА при лечении ОРДС после кардиохирургических операций ограничивается несколькими обстоятельствами. Во-первых, этот респираторный подход имеет скорее симптоматический, нежели патогенетический характер воздействия. Действительно, не устраняя первопричину повреждения легких и не влияя на основные звенья патогенеза ОРДС, ММА купирует лишь одно из проявлений данного состояния - микроателектазирование. Именно с этим связан кратковременный характер улучшения газообмена и необходимость повторения маневра мобилизации после каждого случая разгерметизации контура аппарата ИВЛ. Во – вторых, выполнение ММА может сопровождаться выраженными изменениями гемодинамики, связанными с необходимостью создания высокого (до 50-60 см вод. ст.) пикового давления в дыхательных путях при достижении «точки раскрытия» альвеол и высокого (обычно 12-20 см вод. ст.) уровня ПДКВ для предупреждения коллабироваия альвеол. У кардиохирургических пациентов риск развития гемодинамических реакций особенно высок. Артериальная гипотония, требующая применения инотропных или вазоактивных препаратов, отмечается в 22% - 74% случаев выполнения ММА [8, 9], что заставляет думать о мерах по пролонгированию эффектов маневра и снижению необходимой частоты его выполнения.

Среди фармакологических подходов к лечению ОРДС с патогенетической точки зрения наиболее обоснована терапия препаратами экзогенного сурфактанта. Сегодня доказано, что именно вторичные количественные и качественные изменения сурфактанта при ОРДС приводят к альвеолярной нестабильности, нарушениям легочной механики и расширению зон микроателектазирования [11, 12]. Потеря барьерных свойств сурфактанта при этой патологии понижает резистентность к инфекции [13]. В недавнем мета-анализе, основанном на материалах 9 рандомизированных исследований, указывает-

ся на достоверное улучшение оксигенации при ОРДС в ответ на применение препаратов экзогенного сурфактанта [14]. В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешен препарат Сурфактант-БЛ, эффективность которого продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [15, 16, 17].

Сочетанное применение сурфактант-терапии и ММА представляется обоснованным ввиду синергизма двух методик, что позволяет надеяться на более эффективное и длительное расправление зон микроателектазирования после выполнения маневра. Кроме того, предварительное раскрытие альвеол должно позволить попасть препарату сурфактанта в зоны поражения. Впервые о клиническом применении такого сочетанного подхода сообщил А.В. Власенко в 2007 году [18]. Наша исследовательская группа в 2008 году первой начала использовать этот способ для лечения ОРДС после операций на сердце [19].

Целью настоящей работы была оценка возможности повышения эффективности ММА при лечении ОРДС после кардиохирургических вмешательств путем дополнения этой респираторной методики эндобронхиальным введением препарата экзогенного сурфактанта.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2013 гг. в «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» после операций на сердце было отмечено 58 случаев тяжелого ОРДС (ОРДСтс) и ОРДС средней степени тяжести (ОРДСсс). Все указанные наблюдения соответствовали Берлинским критериям ОРДС (2012) [20]. У 25 пациентов имелись абсолютные или относительные противопоказания для выполнения ММА, поэтому данный респираторный подход был применен только в 33 случаях (56,9%), которые и были включены в описываемое исследование. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 11,1$ лет, среди них было 10 женщин и 23 мужчины. 14 случаев ОРДС развились в сроки до 48 ч после операции и трактовались как ранние, т.е. связанные с интраоперационными факторами повреждения легких. В 19 случаях ОРДС развился отсрочено и являлся компонентом полиорганной недостаточности на фоне сепсиса или синдрома малого сердечного выброса. Перед включением в исследование средний показатель индекса PaO_2/FiO_2 составлял $121,3 \pm 25,1$ мм рт. ст. Как ОРДСсс расценивались 23 случая, 10 наблюдений соответствовали критериям ОРДСтс.

Всем пациентам проводилась стандартная комплексная интенсивная терапия ОРДС, ос-

нову которой представляла респираторная поддержка в соответствии с принципами «протективной ИВЛ» и «открытого легкого». Использовали ИВЛ с контролем по давлению, давление вдоха (P_{insp}) устанавливали достаточным для поддержания дыхательного объема (ДО) равного 8 мл/кг. Уровень положительного давления конца выдоха (ПДКВ) определяли на 2 см вод. ст. выше нижней точки перегиба петли «объем-давление». Всем пациентам выполняли ММА, в процессе которого осуществлялась коррекция уровня ПДКВ. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) устанавливалась достаточной для поддержания SpO_2 более 90%.

Методика ММА. Противопоказаниями для выполнения ММА считали наличие буллезной эмфиземы или случаев спонтанного пневмоторакса в анамнезе, а также сброс воздуха по дренажам, установленным во время операции в средостении и плевральных полостях. От проведения ММА отказывались в случаях левожелудочковой сердечной недостаточности, коррекция которой требовала инфузии адреналина в дозе более 0,05 мкг/кг/мин. Кроме того, маневр не выполняли у пациентов с признаками повреждения правого желудочка, которые определялись при трансторакальной эхокардиографии (ЭХОКГ).

Использованная методика ММА была основана на способе, предложенном В. Lachmann [7]. Последовательно, через каждые два дыхательных цикла, увеличивали P_{insp} на 5 см вод. ст. до момента максимального увеличения SpO_2 . Достигнутое при этом значение пикового давления (P_{peak}) обозначали как давление «точки открытия» альвеол, после чего P_{insp} снижали до уровня, обеспечивающего ДО 8 мл/кг. Значение давления «точки закрытия» альвеол определяли путем уменьшения ПДКВ до уровня, при котором наблюдалось снижение SpO_2 . Повторное выполнение ММА проводили после каждого случая разгерметизации контура аппарата ИВЛ, а также при ухудшении оксигенации, которое обычно наступало через 3-5 часов.

По описанной выше методике ММА был выполнен у 14 пациентов, эти наблюдения объединили в группу «ММА». В соответствии с гипотезой исследования о возможности фармакологического усиления эффектов ММА, в 19 случаях маневр мобилизации сочетали с эндобронхиальным введением экзогенного сурфактанта, данные пациенты составили группу «ММА и сурфактант».

Методика сочетания ММА с эндобронхиальным введением препарата сурфактанта. После выполнения ММА по описанной выше методике осуществляли эндобронхиальное введение пре-

парата сурфактанта. Использовали зарегистрированный в России и разрешенный для применения у взрослых препарат Сурфактант-БЛ. Старались применять рекомендованную дозу 12 мг/кг/сутки (два раза по 6 мг/кг). Перед введением выполняли санационную фибробронхоскопию. После этого в каждое легкое вводили равное количество эмульсии, стремились инстиллировать препарат в каждый сегментарный бронх. Поскольку во время фибробронхоскопии происходила разгерметизация контура аппарата ИВЛ с закономерным коллабированием поврежденных участков легких, сразу после эндобронхиального введения препарата сурфактанта повторно выполняли ММА. Использование Сурфактанта-БЛ прекращали в случае достижения индекса PaO_2 / FiO_2 более 250 мм рт. ст. или при неэффективности терапии в течение суток.

Описанная выше методика была ранее утверждена Минздравсоцразвития России в виде новой медицинской технологии «Способ сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии для лечения синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств [21].

В группе «ММА и сурфактант» было выполнено 59 эндобронхиальных введений препарата Сурфактант-БЛ. Средний показатель составил $3,1 \pm 1,1$, пациентам требовалось от 2 до 5 введений препарата. Длительность сурфактант-терапии варьировала от 24 до 60 ч, со средним значением равным $38 \pm 12,8$ ч. При лечении требовалось введение от 300 до 1500 мг препарата, средняя суммарная доза на курс терапии составила $808,3 \pm 364,9$ мг.

Респираторная поддержка во всех наблюдениях проводилась с помощью аппаратов ИВЛ Drager Evita XL (Drager, Германия), мониторинг за показателями гемодинамики и газообмена выполнялось с использованием систем Datex Ohmeda S/5 (GE Healthcare, США).

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Для сравнения показателей двух независимых выборок применяли однофакторный дисперсионный анализ. Оценка результатов лечения внутри каждой группы проводилась с помощью t -теста для связанных выборок. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты и их обсуждение

Мы не обнаружили достоверных различий между группами в показателях исходного со-

стояния пациентов, данных о перенесенных вмешательствах и тяжести повреждения легких (табл. 1).

Изменение показателей газообмена. Выполнение ММА вызывало достоверное улучшение оксигенации уже через 12 часов после первого применения. Так, в группе «ММА» PaO_2 увеличилось с $84,4 \pm 4,5$ до $89,2 \pm 5,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а индекс PaO_2/FiO_2 со $116,2 \pm 19,3$ до $131,5 \pm 20,4$ мм рт. ст., ($p < 0,05$). Указанные изменения позволили снизить FiO_2 , достоверное различие с исходными показателями отмечено через 24 ч (табл. 2). Благодаря достигнутому устойчивому улучшению газообмена, на самостоятельное дыхание было переведено 11 (78,6%) из 14 пациентов группы «ММА».

Дополнение маневра мобилизации эндобронхиальным введением препарата сурфактанта повысило эффективность восстанов-

ления параметров газообмена. Как следует из материалов, представленных в табл. 2, уже через сутки после начала сочетанного применения сурфактанта и маневра мобилизации в группе «ММА и сурфактант» требовалось достоверно меньшее содержание кислорода во вдыхаемой смеси, чем в группе «ММА». Кроме того, начиная со вторых суток, при применении сочетанной методики индекс PaO_2/FiO_2 был достоверно выше, чем при изолированном использовании маневра мобилизации. Возможность перевода на самостоятельное дыхание была достигнута у 17 (89,5%) из 19 пациентов группы «ММА и сурфактант».

Изменение респираторных параметров. В группе «ММА» маневр мобилизации был выполнен 170 раз, средний показатель составил $12,1 \pm 5,1$ на одного пациента, а среднее время использования - $58,9 \pm 22,3$ ч (табл. 3).

Таблица 1

Исходные данные о пациентах и тяжести повреждения легких, ($M \pm \sigma$)

Показатель		ММА, n=14	ММА и сурфактант, n=19
Возраст, лет		$57,4 \pm 9,6$	$61,7 \pm 11,9$
Число мужчин		10 (71,4%)	13 (68,4%)
Оперативное вмешательство	АКШ	8	11
	Вмешательства на клапанах сердца	5	7
Этиология ОРДС	Протезирование нисходящего отдела грудной аорты	1	1
	Ранний ОРДС	6 (42,9%)	7 (36,8%)
Индекс PaO_2/FiO_2 перед включением в исследование, мм рт.ст.	Отсроченный ОРДС	8 (57,1%)	11 (63,2%)
		$116,2 \pm 20$	$125,1 \pm 28,1$
Тяжесть ОРДС	ОРДСсс	9 (64,3%)	14 (73,7%)
	ОРДСтс	5 (35,7%)	5 (26,3%)

Таблица 2

Динамика показателей газообмена в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

	Группа	Исходно	через 24 ч	через 48 ч	через 72 ч
PaO_2 , мм рт.ст.	ММА	$84,4 \pm 4,5$	$93,1 \pm 6,9##$	$102,2 \pm 8,8##$	$105,8 \pm 8,9##*$
	ММА и сурф.	$87,1 \pm 4,6$	$92,8 \pm 4,2##$	$99,1 \pm 6,5##$	$99,3 \pm 4,6##$
$PaCO_2$, мм рт.ст.	ММА	$40,5 \pm 2,5$	$39,9 \pm 3,2$	$40,1 \pm 2,9$	$39,8 \pm 3,1$
	ММА и сурф.	$39,4 \pm 2,9$	$39,1 \pm 2,8$	$39,9 \pm 2,6$	$39,4 \pm 3,2$
PaO_2/FiO_2 , мм рт.ст.	ММА	$116,2 \pm 19,3$	$156,8 \pm 24,9##$	$187,4 \pm 31,8##$	$213,9 \pm 35,1##$
	ММА и сурф.	$125,1 \pm 27,3$	$175,2 \pm 27,7##$	$224,5 \pm 31,8##*$	$243,8 \pm 33,5##*$
FiO_2	ММА	$0,74 \pm 0,11$	$0,61 \pm 0,08##$	$0,55 \pm 0,06##$	$0,5 \pm 0,05##$
	ММА и сурф.	$0,73 \pm 0,15$	$0,54 \pm 0,1##*$	$0,45 \pm 0,05##**$	$0,41 \pm 0,05##**$

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при сравнении между группами; # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при сравнении с исходными показателями.

Изменение респираторных параметров в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

Показатель	ММА, n=14	ММА и сурфактант, n=19
Число проведенных процедур мобилизации альвеол	170	162
Среднее число процедур мобилизации альвеол на одного пациента	$12,1 \pm 5,1$	$8,5 \pm 3,5^*$
Среднее время использования методики ММА, ч	$58,9 \pm 22,3$	$40,6 \pm 14,3^*$
Время достоверного снижения среднего показателя давления открытия альвеол, ч	48	36
Время достоверного снижения среднего показателя давления закрытия альвеол, ч	72	48
Время достоверного снижения среднего показателя ПДКВ, ч	72	48

* - $p < 0,05$

Как следует из данных, представленных на диаграмме (рис. 1), по мере проведения респираторной терапии с использованием ММА наблюдалось постепенное уменьшение давления открытия альвеол. Достоверная разница в сравнении с исходными значениями была достигнута через 48 ч. Постепенное разрешение патологического процесса, расправление зон микроателектазирования сопровождалось снижением давления закрытия альвеол (рис. 2), достоверное различие с исходными показателями было обнаружено через 72 ч.

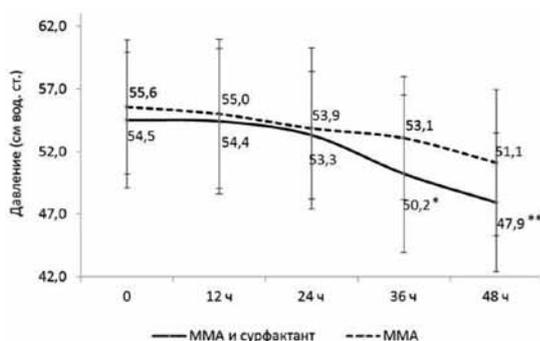


Рис. 1. Динамика значений давления «точки открытия» альвеол в исследуемых группах. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при сравнении между группами

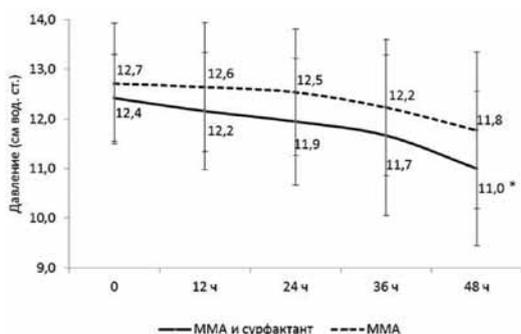


Рис. 2. Динамика значений давления «точки закрытия» альвеол в исследуемых группах. * - $p < 0,05$ при сравнении между группами

Использование в качестве дополнительной фармакологической меры эндобронхиального введения препарата сурфактанта сопровождалось более быстрым восстановлением респираторных параметров. В группе «ММА и сурфактант» пациентам требовалось выполнение меньшего числа процедур мобилизации альвеол, а сам период использования этой респираторной методики был достоверно короче (табл. 3). Дополнительное использование препарата сурфактанта сопровождалось более быстрым снижением давления открытия альвеол (рис. 1) и давления закрытия альвеол (рис. 2). На фоне дополнительного использования препарата сурфактанта раньше достигнуто достоверное снижение ПДКВ (табл. 3).

Клинические показатели

Включение в комплексную интенсивную терапию ОРДС препарата сурфактанта положительно влияло на показатели клинического течения (табл. 4). Сочетание маневра мобилизации с дополнительным фармакологическим компонентом привело к достоверному снижению продолжительности респираторной поддержки.

Поскольку большинство пациентов группы «ММА и сурфактант» были переведены на самостоятельное дыхание в срок до 7 суток, выполнение трахеостомий потребовалось только троим (15,8%). В группе «ММА» трахеостомии были произведены 5 пациентам (35,7%). Результатом меньшей продолжительности респираторной поддержки в группе «ММА и сурфактант», кроме того, стали достоверно более низкая частота развития вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) и менее продолжительное пребывание в ОАРИТ.

Клинические результаты лечения ОРДС в исследуемых группах (M±σ)

Показатель	ММА, n=14	ММА и сурфактант, n=19	p
Длительность респираторной поддержки, ч	175,3 ± 52,5	87,5 ± 35,3	P < 0,01
Число пациентов переведенных на самостоятельное дыхание, абс. (%)	11(78,6%)	17(89,5%)	P = 0,6
Число случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии	6 (42,9%)	2 (10,5%)	P < 0,05
Длительность пребывания в отделении реанимации, ч	282,5 ± 110,2	132,5 ± 42,2	P < 0,01
Летальность, абс. (%)	3(21,4%)	3 (15,8%)	p = 1

В группе «ММА» умерли три пациента (21,4%). Все летальные исходы были связаны с прогрессированием полиорганной недостаточности, вызванной тяжелыми гемодинамическими нарушениями (одно наблюдение) или сепсисом (два случая). Среди пациентов, дополнительно получавших препарат сурфактанта, скончались трое (15,8%). В двух случаях причиной летальных исходов была полиорганная недостаточность, вызванная сепсисом. Один пациент из этой группы скончался через 16 суток после перевода из ОАРИТ, причиной смерти было острое нарушение мозгового кровообращения.

Сочетание респираторного и фармакологического способов лечения представлялось нам рациональным ввиду синергизма воздействия маневра мобилизации и природного сурфактанта на завершающее звено патогенеза ОРДС – формирование микроателектазирования. Как указывалось выше, мы рассчитывали, что предварительно выполненный маневр мобилизации обеспечит более равномерное распределение препарата в поврежденных областях, а экзогенный сурфактант, в свою очередь, усилит и пролонгирует эффект раскрытия альвеол. Проведенное исследование подтвердило эти предположения.

Как следует из материалов, представленных в табл. 2, восстановление газообмена эффективнее происходило в группе «ММА и сурфактант». При дополнительном применении препарата сурфактанта индекс PaO₂/FiO₂ был достоверно выше со вторых суток наблюдения, а достоверное снижения FiO₂ в сравнении с исходным уровнем достигнуто на 12 ч раньше, чем в группе «ММА».

О том, что на фоне эндобронхиального введения препарата сурфактанта расправление зон микроателектазирования происходило эффективнее, свидетельствует более раннее снижение

давления открытия альвеол (рис.1) и закрытия альвеол (рис. 2), чем в группе «ММА». Кроме того, применение препарата сурфактанта способствовало пролонгированию эффектов ММА, что выразилось в достоверно меньшем числе необходимых процедур мобилизации: 8,5 ± 3,5 против 12,1 ± 5,1, p < 0,05.

Более эффективное и устойчивое восстановление газообмена и респираторных параметров при применении сурфактанта сказалось на клиническом течении ОРДС. В группе «ММА и сурфактант» респираторная поддержка была прекращена у 89,5% пациентов, причем ее продолжительность не превышала семи суток. В группе «ММА» на самостоятельное дыхание перевели 78,6% пациентов, в этих клинических случаях респираторная поддержка продолжалась до десяти суток.

В современных литературных источниках указывается на то, что риск развития ВАП при ОРДС составляет от 29% до 70% [22, 23], а при ОРДС после кардиохирургических вмешательств частота этого осложнения достигает 54,5% [24]. В нашем исследовании у 42,9% пациентов группы «ММА» развились ВАП, что соответствует указанным литературным данным. Сочетание ММА с сурфактант-терапией сопровождалось достоверным снижением риска развития ВАП до 10,5%. По нашему мнению, этот позитивный результат, в первую очередь, был связан с более коротким периодом респираторной поддержки. Кроме того, необходимо учитывать возможное стимулирующее влияние препарата природного сурфактанта на местный внутрилегочный иммунитет [13, 25].

Летальность среди пациентов, получавших ММА, составила 21,4%, а при сочетании маневра мобилизации и сурфактант-терапии – 15,8%. Необходимо отметить, что эти показатели ниже 32% - 45%, указываемых для ОРДСтс и ОРДСсс

в современных литературных источниках [19]. В настоящем исследовании не выявлено достоверного снижения смертности при сочетании маневра мобилизации с сурфактант-терапией, обнаруженная тенденция требует подтверждения в исследовании на более представительной выборке.

Выводы

1. Дополнение методики маневра мобилизации альвеол эндобронхиальным введением препарата сурфактанта приводит к более эффективному и устойчивому улучшению оксигенации, более быстрому снижению значений давления открытия и закрытия альвеол и сокращению числа необходимых процедур мобилизации альвеол.

2. В результате более эффективного и устойчивого восстановления газообмена и респираторных параметров сочетание ММА с сурфактант-терапией приводит к сокращению сроков респираторной поддержки и пребывания пациентов в ОАРИТ, снижению частоты развития ВАП.

3. Проведенное исследование не выявило достоверного снижения летальности при сочетании маневра мобилизации альвеол с сурфактант-терапией.

Литература:

1. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, et al. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass// *J Card Surg.* – 2010. – Vol. 25. – P. 47–55.
2. Ranucci M., Ballotta A., La Rovere M. Post-operative hypoxia and length of intensive care unit stay after cardiac surgery: the underweight paradox?// *PLoS One.* – 2014. – Vol.9: e93992.
3. Milot J., Perron J., Lacasse Y., et al. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery// *Chest.* – 2001. – Vol.119. – P. 884-888.
4. Kogan A., Preisman S., Levin S., et al. Adult respiratory distress syndrome following cardiac surgery// *J Card Surg.* - 2014. - Vol.29. - P. 41- 46.
5. Stephens R., Shah A., Whitman G. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery// *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol.95. – P. 1122–1129.
6. Herlihy J., Koch S., Jackson R. Course of weaning from prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery// *Texas Heart Inst. J.* – 2006. – Vol. 33. – P. 122–129.
7. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open// *Intensive Care Med.* –1992. – Vol. 18. – P. 319-321.

8. Claxton B., Morgan P., Mckeague H., et al. Alveolar recruitment strategy improves arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass// *Anaesthesia.* – 2003. – Vol. 58. – P. 111-116.

9. Козлов И.А., Романов А.А. Маневр открытия («мобилизация») альвеол при интраоперационном нарушении оксигенирующей функции легких у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* – 2007. – № 2. – С. 27-31.

10. Еременко А.А., Левиков Д.И., Егоров В.М. и др. Применение маневра открытия легких у больных с острой дыхательной недостаточностью после кардиохирургических операций// *Общая реаниматология.* – 2006. – № 2. – С. 23-28.

11. Floros J., Phelps D.S., Pison U., et al. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications// *Current Respiratory Med. Rev.* – 2005. – Vol. 1. – P. 77-84.

12. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI// *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* - 2004. -Vol.13. - P. 88-90.

13. Petty T.L., Silvers G.W., Paul G., et al. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome// *Chest.* – 1979. – Vol. 75. – P. 571-574.

14. Meng H., Sun Y., Lu J., et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials// *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2012. – Vol. 26. – P. 849-856.

15. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В., Розенберг О.А. Применение Сурфактанта-БЛ у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза// *Общая реаниматология.* – 2005. – №6. – С. 21-29.

16. Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбульский Э.К. и др. Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения легких// *Вестник РАМН.* – 2001. – №5. – С. 34-38.

17. Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е. и др. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики // *Трансляционная медицина.* – 2014. - №1. – С. 92-97.

18. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлюхин И.Н., Розенберг О.А. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и маневра «открытия» легких при лечении ОРДС// *Общая реаниматология.* - 2007. - №3. - С. 118-123.

19. Bautin A., Bakanov A., Seyliev A. Combined application of lung recruitment maneuver and surfactant administration for the treatment of ARDS

after operation on heart // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32, Suppl.55. – P. 752.

20. ARDS Definition Task Force, Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – P. 2526-2533.

21. Баутин А.Е., Баканов А.Ю., Оссовских В.В. и др. Способ сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии для лечения синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств // Новая медицинская технология. Разрешение ФС №2009/189 от 17 июля 2009 г.

22. Du L., Han H., Zhang X.. Randomized control study of sequential non-invasive following short-term invasive mechanical ventilation in the

treatment of acute respiratory distress syndrome as a result of existing pulmonary diseases in elderly patients // Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. - 2009. – Vol. 21. – P. 394-396.

23. Forel J., Voillet F., Pulina D. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy // Crit Care. - 2012. - Vol. 16. -P.65.

24. Елисева Е.П. Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии в ближайшем послеоперационном периоде у взрослых больных, перенесших операцию на открытом сердце: Авто-реф. дис. ... кандидата мед. наук. – Москва, 2010. – 24 с.

25. Rosenberg O., Bautin A., Osovskikh V., et al. Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. – 2004. –Vol. 13. – P. 78.

А.Е. Баутин

Тел: +7 (921) 753 91 10

Email: abautin@mail.ru

Баутин А.Е. Фармакологическое потенцирование эффектов маневра мобилизации альвеол при лечении острого респираторного дистресс-синдрома в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 7–14.

PHARMACOLOGICAL AUGMENTATION OF LUNG RECRUITMENT EFFECTS IN THE THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AFTER CARDIAC SURGERY

A. Bautin

Almazov Federal Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

To estimate efficacious of combined application of lung recruitment maneuver (LR) and surfactant administration for the treatment of ARDS after cardiac surgery. Materials and methods. 33 cardiac surgery patients with ARDS were included in to prospective, controlled non-randomized study. LR technique was used in 14 patients, who were included into the "LR" group. In 19 cases LR were combined with endobronchial administration of surfactant (Surfactant-BL, "Biosurf" Russia), these patients were included into the "LR and surfactant" group. Results. Significant difference from baseline FiO₂ observed after 12 h in "LR and surfactant" group and after 24 h in "LR" group. Significant decrease from the baseline PEEP was observed after 48 h in "LR and surfactant" group and after 72 h in "LR" group. The duration of respiratory support was shorter in the "LR and surfactant" group: 87,5 ± 35,3 h vs 175,3 ± 52,5, p <0,001. There was significant difference in the incidences of ventilator-associated pneumonia (VAP): 10.5% in the "LR and surfactant" group and 42.9% in the "LR" group, p <0,05. Furthermore, we found significant difference in the ICU stay period between groups: 132,5 ± 42,2 h in the "LR and surfactant" group vs 282,5 ± 110,2 h in the "LR" group, p <0,01. There was no significant difference between two groups In mortality rate: 3 (15.8%) in the "LR and surfactant" group and 3 (21.4%) in the "LR" group. Conclusions. The combination of LR and surfactant administration decrease the time of respiratory support and ICU stay, reduce the risk of VAP.

Key words: cardiac surgery; ARDS; surfactant.

Authors

A. Bautin

Tel.: +7 (921) 753 91 10

Email: abautin@mail.ru

Bautin A. Pharmacological augmentation of lung recruitment effects in the therapy of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – С. 7–14.

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОЖИРЕНИИ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В.И. Мазуров¹, Н.В. Гончар^{1,2}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

²НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Ожирение и сопутствующие ему нейрогормональные и регуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности (ИР) – главного фактора риска метаболического синдрома (МС). Выявление предикторов развития МС в детском возрасте имеет большое клиническое значение, поскольку при адекватном лечении это состояние является обратимым. Целью исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений, метаболических и гормональных нарушений при первичном ожирении в зависимости от наличия коморбидных состояний у детей. В эндокринологическом отделении детской больницы №1 Санкт-Петербурга в 2008–2011 гг. наблюдали 20 детей в возрасте от 8 до 17 лет (мальчиков – 14, девочек – 6) с первичным ожирением. Обследование детей включало изучение наследственности; объективный осмотр с анализом показателей физического развития, оценкой артериального давления; изучение гемограммы, показателей биохимического анализа крови и гормонального статуса; результатов инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта. Пациенты образовали 2 группы: 13 детей с первичным ожирением без коморбидных состояний (группа 1) и 7 детей с осложненной коморбидными состояниями формой первичного ожирения (группа 2). Выделение детей группы 2 из общей массы пациентов с ожирением было проведено с учетом выявления ИР. Проведенные исследования показали, что осложненная коморбидными состояниями форма первичного ожирения чаще отмечалась у мальчиков и характеризовалась гемодинамическими и гормональными сдвигами, свидетельствующими о возможном риске развития МС. В то же время выраженность нарушений липидного обмена, частота функциональной патологии сердечно-сосудистой системы и заболеваний пищеварительного тракта у детей группы 1 и группы 2 не отличались.

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, липидный обмен, гормональный статус, заболевания пищеварительного тракта.

Введение

Метаболический синдром (МС) у детей – это комплекс прогрессирующих взаимосвязанных и взаимоотягощающих основных (инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, увеличение массы висцерального жира) и дополнительных (гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение пуринового обмена, гиперандрогения у девочек, гипоандрогения у мальчиков, снижение соматотропного гормона) гормонально-метаболических расстройств (факторов риска), имеющих пре- и постнатальное происхождение, обладающих атерогенным, тромбогенным, диабетогенным и провоспалительным потенциалом, ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2-го типа и других, предшествующих их возникновению, патологических состояний [1]. МС является генетически детерминированным патологическим состоянием, что доказывают многие науч-

ные факты: предрасположенность к МС показана в семейных и в близнецовых исследованиях; наблюдается постепенное развитие манифестации и омоложение МС; доказано длительное скрытое существование гормонально-метаболических изменений у больных с ранними клиническими проявлениями МС и его компонентов. Диагностика МС на ранних стадиях, а именно в детском и подростковом возрасте, имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние является обратимым и при адекватном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, предупредить осложнения, улучшить качество жизни и исход.

Существуют два основных подхода к диагностике МС. Первый основан на основополагающей роли инсулинорезистентности (ИР) в формировании МС, второй – на клинических критериях и пограничных значениях показателей, характеризующих проявления МС: степень выраженности общего и абдоминального (вис-

церального) ожирения (АО), повышение артериального давления (АД) и глюкозы крови, нарушение липидного профиля. Для подростков предложены следующие диагностические критерии МС: триглицеридемия более 1,1 ммоль/л; уровень липопротеидов высокой плотности менее 1,3 ммоль/л; уровень глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л; окружность живота более 75-го центиля по полу и возрасту; артериального давления (АД) более 90-го центиля по полу, возрасту и росту [2].

Существует согласованность мнений по поводу диагностики всех составляющих МС, кроме АО. Высказываются мнения, что между МС и АО у детей нельзя ставить знак равенства [1]. В то же время избыточная жировая ткань в абдоминальной области и сопутствующие ее накоплению нейрогормональные и регуляторные нарушения, по современным представлениям, играют ведущую роль в развитии и прогрессировании ИР – одного из главных факторов риска развития МС [3] и СД 2-го типа. Причем, распространенность СД 2-го типа у детей и подростков очень вариабельна: 9 на 1000 в штате Аризона США и 0,28 на 100 000 в России [4].

Активно изучаются факторы, способствующие развитию ожирения у детей и трансформации его в МС [5]. В частности, было показано, что значения показателей липидного спектра крови у детей с равномерным типом ожирения и АО (в сочетании с артериальной гипертензией и без такового) достоверно не отличаются. Однако установлена достоверная положительная корреляция иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки крови с уровнем триглицеридов и беталипипропротеидов, а также уровня мочево́й кислоты сыворотки крови со значениями индекса массы тела (ИМТ), систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД). Таким образом, была продемонстрирована выраженная связь АО, ИР и нарушений липидного обмена у детей. Полный МС (АО и не менее двух дополнительных критериев) имели 21,5% детей с экзогенно-конституциональным ожирением, неполный МС (АО и один дополнительный критерий) – 39,3%.

Абдоминальный тип ожирения у взрослых сочетается с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. У детей это сочетание менее выраженное, у них сложнее оценить степень ожирения, но необходимость активного лечения детей с АО очевидна. В педиатрической практике повышение ИМТ практически всегда обусловлено ожирением, поэтому

обычно не рекомендуется использование более сложных и дорогих методов анализа композиции тела (КТ, МРТ) – они не дают дополнительной информации по сравнению с антропометрическими показателями. Рекомендуемые экспертами подходы к диагностике и лечению ожирения для детей основаны на оценке ИМТ, но они несколько отличаются у детей дошкольного и школьного возраста. Так, при наличии избыточной массы тела (85 перцентили < ИМТ < 95 перцентили) для детей от 2 до 7 лет рекомендуется контроль и поддержание массы тела, при значениях же ИМТ более 95 перцентили (ожирение) и наличии осложнений ожирения показано снижение массы тела (при отсутствии осложнений ожирения рекомендуется контроль и поддержание массы тела). Для детей старше 7 лет рекомендации экспертов предусматривают активное снижение массы тела при избыточной массе тела в случаях развития осложнений, а при ожирении – вне зависимости от наличия осложнений и [6].

Критерии избыточной массы тела и ожирения у детей также предусматривают оценку значений стандартных отклонений ИМТ (SDS – standard deviation score). С учетом рекомендаций ВОЗ избыточную массу тела у детей и подростков следует определять как SDS ИМТ от +1,0 до +2,0, а ожирение как – SDS ИМТ более +2,0 SDS ИМТ [7].

У взрослых диагностика степени ожирения и риска осложнений со стороны различных органов и систем базируется на абсолютных значениях ИМТ: избыточный вес – ИМТ от 25 до 29,9; ожирение I степени – ИМТ от 30 до 34,9; ожирение II степени – ИМТ от 35 до 39,9; ожирение III степени – ИМТ 40 и более [8]. При ИМТ менее 25 эксперты рекомендуют контроль массы тела; при ожирении и избыточной массе тела (последнее в случаях быстрого прироста ИМТ и неблагоприятной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, СД 2-го типа, гиперлипидемии) рекомендуется обследование и лечение в стационаре эндокринологического профиля.

Классификация ожирения, представленная в федеральных клинических рекомендациях по ведению детей с эндокринными заболеваниями, предусматривает в диагнозе «ожирение» описание осложнений и коморбидных состояний (в том числе, например, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия, желчнокаменная болезнь) [7]. Часть указанных осложнений и коморбидных

состояний ожирения ассоциируется с МС, поэтому могут рассматриваться как предикторы данного патологического состояния в детском и подростковом возрасте.

Изучая процесс развития МС у взрослых, можно проследить известную последовательность: генетическая предрасположенность, доклинические изменения, клинические проявления, осложнения [1]. МС у детей и подростков нередко скрывается под маской диагноза «Гипоталамический синдром пубертатного периода», клиническая триада которого включает: ожирение, высокорослость, артериальную гипертензию [4]. Выявление неполных форм МС (латентного МС), прежде всего, у детей с первичным ожирением, включающим конституционально-экзогенную и гипоталамическую формы, является актуальной проблемой педиатрии, требует тщательного сбора семейного анамнеза, клинического и лабораторно-инструментального обследования для своевременной диагностики и профилактики неблагоприятных исходов в виде ранней манифестации атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф [8].

Цель исследования: изучение особенностей клинических проявлений, метаболических и гормональных нарушений при первичном ожирении у детей с коморбидными состояниями и без таковых.

Материал и методы

В эндокринологическом отделении детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга в 2008–2011 гг. наблюдали 20 детей от 8 до 17 лет (мальчиков – 14, девочек – 6) с ожирением, имевших ИМТ более 97 перцентилей и высокие значения SDS ИМТ. Так, SDS ИМТ не менее +2,0 были отмечены у 10 детей, SDS ИМТ не менее +3,0 – у остальных 10 пациентов, что соответствовало критериям диагноза ожирения ВОЗ для детей и подростков.

Обследование пациентов включало изучение данных об отягощенной наследственности по ожирению, СД; объективный осмотр с анализом показателей физического развития (рост, масса тела, ИМТ), оценкой частоты сердечных сокращений в минуту в покое (ЧСС), систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД); изучение данных гемограммы, биохимического анализа крови (глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, бета-липопротеиды, триглицериды, щелочная фосфатаза, амилаза), гормонального статуса (кортизол, тиреотропный гормон, тироксин, пролактин, ИРИ, С-пептид);

результатов инструментальных методов исследования: ЭКГ; УЗИ органов брюшной полости, ФЭГДС.

Пациенты образовали 2 группы: 13 детей с первичным ожирением без коморбидных состояний и осложнений (группа 1) и 7 детей с осложненной коморбидными состояниями формой первичного ожирения (группа 2).

Выделение детей группы 2 из общей массы пациентов с высокими значениями ИМТ было проведено с учетом наличия ИР (являющейся одним из основных критериев наличия осложнений ожирения), выявляемой по данным оценки индекса НОМА-IR, который определяли по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза крови натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. У детей группы 2 средний уровень ИРИ в крови ($44,8 \pm 11,6$ мкМЕ) и индекс НОМА-IR ($12,1 \pm 11,0$) были достоверно выше ($p < 0,05$), чем у детей группы 1 ($11,4 \pm 2,1$ мМЕ/л; $2,5 \pm 0,8$). Следует отметить, что оценка ИР проводится по показаниям и не является обязательной в рутинной практике ввиду спорности выбора общепринятого метода ее достоверной оценки. К показаниям для оценки ИР при ожирении относят наличие у пациентов ранее выявленных нарушений углеводного обмена и отягощенный семейный анамнез [7].

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета программ статистического анализа Statistica for Windows v. 7, использовали параметрические (критерий Стьюдента для оценки средних значений изучаемых клинико-лабораторных показателей в группах наблюдения). Учитывая небольшое число наблюдений, для сравнения значений показателей между группами использовали непараметрические показатели (Mann-Whitney U-тест и T-tests). При оценке частоты выявления данных об отягощенной наследственности, частоты выявления изменений органов и систем при проведении функциональных исследований в группах по таблицам сопряженности применяли критерий Pearson Chi-square. Результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты изучения полового состава детей наблюдаемых групп, мальчиков в группе 2 ($7/100 \pm 3,9\%$) было достоверно больше, чем в группе 1 ($7/53,8 \pm 18,9\%$; $t = 2,38$; $p < 0,05$). Среди наблюдаемых пациентов SDS ИМТ не менее +2,0 был отмечен у всех девочек – $6/100 \pm 0,0\%$ и у $4/28,6 \pm 12,1\%$ мальчиков

($t=5,90$; $p<0,001$); SDS ИМТ не менее $+3,0$ был отмечен только у мальчиков (в $10/71 \pm 12,1\%$ случаев).

Средний возраст детей, вошедших в исследование, соответствовал подростковому и достоверно не отличался в наблюдаемых группах: в группе 1 – $13,1 \pm 0,8$ лет, группе 2 – $14,7 \pm 0,6$ лет ($p=0,20$). Наследственная отягощенность по ожирению была относительно высокой в обеих группах ($71,4\%$; $69,2\%$; $p=0,92$), по СД – менее высокой ($42,9\%$; $23,1\%$; $p=0,36$) и достоверно не отличалась у детей группы 1 и группы 2.

Средние уровни ЧСС, САД и ДАД у детей наблюдаемых групп достоверно не отличались, хотя у детей группы 2 имелась тенденция к более высоким значениям САД и ДАД (табл. 1).

Изучение особенностей гемограммы у детей наблюдаемых групп (табл. 2) позволило выявить слабовыраженную тенденцию к более высокому уровню гемоглобина в группе 2, что косвенно свидетельствовало об увеличении вязкости крови и нарушении микроциркуляции, способствующих формированию внутритканевой гипоксии. Согласно литературным источникам, при МС у взрослых пациентов отмечается увеличение количества эритроцитов периферической крови, увеличение количества макромолекул адгезии и снижение деформируемости эритроцитов [8, 9].

При изучении показателей гемограмм детей наблюдаемых групп также была отмечена

незначительная тенденция к повышению относительного количества палочкоядерных нейтрофилов в группе 2, что косвенно отражало провоспалительный потенциал метаболических расстройств, о чем свидетельствуют наблюдения других педиатров, изучающих МС [1].

Анализ биохимических показателей сыворотки крови у наблюдаемых групп детей с ожирением (таблица 3) выявил достоверно более высокий уровень глюкозы натощак у детей группы 2, что подтверждало наличия у них нарушений углеводного обмена, характерных для проявлений МС, отмечаемых у пациентов в детском возрасте [3].

Обращают внимание близкие к достоверным различия уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови в сторону более высоких их значений у детей группы 2.

Почки играют центральную роль в метаболизме инсулина у здоровых людей. При развитии метаболических нарушений почки за счет системы ауторегуляции включаются в процесс компенсации происходящих изменений [10]. Имеются данные, что избыточное питание, ИР, гипергликемия и гипертоническая болезнь у взрослых приводят к угнетению ингибиторной способности мочи в отношении кристаллизации оксалата и фосфата кальция в виде снижения суточной экскреции цитратов и способствуют формированию мочекаменной болезни [11].

Таблица 1

Средние уровни показателей частоты сердечных сокращений в покое (ЧСС), систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у детей наблюдаемых групп

Изучаемые показатели	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=7)	Уровень значимости, p
ЧСС (уд. в мин.)	$81,3 \pm 3,5$	$81,1 \pm 2,4$	0,90
САД (мм рт. ст.)	$116,5 \pm 5,4$	$130,0 \pm 5,8$	0,08 (Mann-Whitney U-тест)
ДАД (мм рт. ст.)	$70,4 \pm 2,9$	$77,1 \pm 3,6$	0,17 (T-tests)

Таблица 2

Характеристика показателей гемограммы у детей наблюдаемых групп

Изучаемые показатели	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=7)	Уровень значимости, p
Гемоглобин (г/л)	$146,0 \pm 2,3$	$151,6 \pm 4,7$	0,25 (T-tests)
Эритроциты ($10^{12}/л$)	$5,2 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,6$	0,50
Гематокрит	$43,0 \pm 0,7$	$43,8 \pm 2,0$	0,32
Лейкоциты ($10^9/л$)	$9,1 \pm 0,7$	$8,3 \pm 0,5$	0,47
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	$2,8 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,1$	0,29 (Mann-Whitney U-тест)
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	$48,9 \pm 3,5$	$52,1 \pm 4,1$	0,58
СОЭ (мм/ч)	$5,2 \pm 0,6$	$5,5 \pm 1,6$	0,76

Характеристика биохимических показателей сыворотки крови у наблюдаемых детей

Изучаемые показатели	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=7)	Уровень значимости, p
Глюкоза (ммоль/л)	5,1±0,2	5,8±0,3	0,041 (T-tests)
Общий белок (г/л)	75,9±1,2	77,1±1,3	0,54
Мочевина (ммоль/л)	4,0±0,3	5,0±0,3	0,052 (T-tests)
Креатинин (ммоль/л)	0,07±0,00	0,08±0,01	0,09 (T-tests)
Холестерин (ммоль/л)	5,8±0,4	5,0±0,3	0,13
Беталипопротеиды (опт. ед.)	59,2±6,9	52,4±2,7	0,48
Триглицериды (ммоль/л)	2,1±0,4	1,8±0,1	0,54
Щелочная фосфатаза (Е/л)	240,9±32,4	183,2±18,3	0,20
Амилаза (Е/л)	47,3±17,9	35,0±2,1	0,54

В то же время, сравнение средних значений показателей жирового обмена при отсутствии достоверных различий выявило тенденцию к более высокому уровню холестерина сыворотки крови у детей группы 1. Уместно заметить, что согласно рекомендациям Академии педиатрии США (2008), значения общего холестерина более 4,38 ммоль/л у детей оцениваются как повышенные.

Таким образом, следуя этим рекомендациям, у детей наблюдаемых групп имела место гиперхолестеринемия. Тенденция к более высоким значениям щелочной фосфатазы у детей группы 1 косвенно указывала на возможно более выраженные функциональные нарушения в желчевыведительной системе.

Гиперхолестеринемия нередко наблюдается у детей с холестерозом желчного пузыря, что само по себе указывает на высокую вероятность атерогенной настроенности организма и требует повышения внимания педиатров к проблеме эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Сравнение показателей гормонального статуса у детей наблюдаемых групп с нормами (табл. 4) выявило у детей обеих групп тенденцию к снижению уровня тироксина при нормальных значениях ТТГ, повышению пролактина, С-пептида; а также гиперинсулинемию (ГИ) у детей группы 2, имевших ожирение в структуре МС. Тенденция к более высоким значениям С-пептида у детей группы 2 отражает наличие у них ГИ, выявленная же слабая тенденция к более низким значениям Т4 у детей группы 2 позволяет предположить относительный гипотиреоз, что требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Уровень кортизола у наблюдаемых детей соответствовал значениям нормы. По имеющимся в литературе данным снижение соотношения кортизол/инсулин может свидетельствовать о напряженности компенсаторных возможностей организма, о гормональном дисбалансе. Последнее отмечали Овчаренко, Н.В. Жихаре-

Характеристика гормонального статуса у детей наблюдаемых групп

Изучаемые показатели	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=7)	Уровень значимости, p	Нормы для детей 10–15 лет (референтные значения лаборатории)
Кортизол (нмоль/л)	471,2±120,8	452,8±47,3	0,7	83 – 580
ТТГ (МЕ/л)	2,6±1,1	3,3±0,2	0,52	0,7 – 5,7
Тироксин (Т4, нмоль/л)	43,8±26,8	15,5±1,2	0,33	72 – 150,6
Пролактин (МЕ/л)	420,6±135,0	430,8±168,2	0,8	120 – 260
С-пептид (нмоль/л)	2,9±0,6	5,9±1,7	0,10 (T-tests)	0,1 – 1,2
Инсулин (мкЕд/мл)	11,4±2,1	44,8±11,6	0,004 (Mann-Whitney U-тест)	3 – 20

ва, В.П. Медведев (2007) у детей с нейроартрическим диатезом (НАД), что позволило авторам сделать вывод о едином происхождении МС и НАД [13].

Изменения на ЭКГ функционального характера несколько чаще выявлялись у детей в группе 2 (6/85,7%), чем в группе 1 (9/69,2%; $p > 0,05$). Жировая дистрофия печени, по данным УЗИ, была выявлена у всех детей, что совпадало с результатами других авторов, проводивших обследования детей с макросоматическим трофологическим статусом [14]. Хроническая гастродуоденальная патология, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь были диагностированы у всех наблюдаемых детей – последнее является весьма характерным патологическим явлением при ожирении [15].

Заключение

Проведенные исследования показали, что первичное ожирение с осложнениями и коморбидными состояниями у детей может быть предиктором развития МС, дополнительным predisposing фактором которого является мужской пол. Это имеет клиническое значение, поскольку у мужчин с МС наблюдается неблагоприятное течение ишемической болезни сердца и частое развитие инфаркта миокарда [16].

Выраженность нарушений липидного обмена при первичном ожирении с осложнениями и коморбидными состояниями не превышала таковую при неосложненном первичном ожирении.

В то же время при первичном ожирении с осложнениями и коморбидными состояниями у детей были отмечены заметные тенденции к повышению САД, повышению креатинина и мочевины в сыворотке крови. Обращало внимание выявленные относительно более низкие значения тироксина и снижение тироксина относительно нормы у больных первичным ожирением с осложнениями и коморбидными состояниями.

Проведенные исследования подтвердили, что нарушение метаболизма с избыточным накоплением жировой ткани способствует развитию заболеваний, имеющих в основе хроническое воспаление, в том числе функциональной и органической патологии верхнего отдела пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы.

Генетическая детерминированность МС, субклинический его характер и неполные формы в детском возрасте, патогенетическая взаимосвязь первичного ожирения и МС определяют потребность раннего социального и медицинского профилактического воздействия, необ-

ходимость разработки критериев диагностики предикторов данной патологии. В педиатрической практике генеральной линией терапии больных первичным ожирением является соблюдение рационального образа жизни и гипокалорийной диеты, а медицинские технологии, в отличие от взрослых, имеют вспомогательное значение.

Литература

1. Малявская, С.И. Метаболический инсулинрезистентный синдром: диагностика, клиническое значение, педиатрические аспекты / С.И. Малявская, И.В. Дворяшина, В.А. Терновская // Архангельск. – 2004. – 223 с.
2. De Ferranti, S.D. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the third national health and nutrition examination survey / S.D. De Ferranti [et al.] // Circulation. – 2004. – 110. – P. 2494 – 2497.
3. Синицын, П.А. Метаболический синдром у детей / П.А. Синицын [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №5. – С. 124 – 127.
4. Алимова, И.Л. Метаболический синдром у детей и подростков / И.Л. Алимова [и др.] под ред. Л.В. Козловой // М.: ГЕОТАР-медиа. – 2008. – 96 с.
5. Красноперова, О.И. Факторы, приводящие к развитию ожирения у детей и способствующие его трансформации в метаболический синдром / О.И. Красноперова, Е.Н. Смирнова, Н.Б. Мерзлова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 306 – 310.
6. Бессен, Д.Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. Пер. с англ. // Д.Г. Бессен, Р. Кушнер // М.: ЗАО «Издательство БИНОМ». – 2004. – 240 с.
7. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / И. И. Дедов и В. А. Петеркова (под ред.). // М.: Практика, 2014. – 442 с.
8. Фонсеки, В. Метаболический синдром / В. Фонсеки (под ред.). Пер. с англ. // М.: «Практика». – 2011. – 272 с.
9. Ройзенберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Ройзенберг (под ред.). // М.: МЕД-пресс-информ. – 2007. – 224 с.
10. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // М.: «Универсум Пабблишинг». – 2000. – 240 с.
11. Паронников, М.В. Метафилактика мочекаменной болезни при метаболическом синдроме: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.В. Паронников. – СПб, 2014. – 24 с.

12. Харитоновна, Л.А. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря у детей / Л.А. Харитоновна // Эксп. и клин. гастроэнт. – 2010. – №1. – С.20 – 24.

13. Овчаренко, Л. С. Новый взгляд на возникновение метаболического синдрома / Л.С. Овчаренко, Н.В. Жихарева, В.П. Медведев // Перинатология и педиатрия. – 2007. – №3. – С. 115.

14. Комисарова, М.Ю. Особенности заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с разным трофологическим

статусом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / М.Ю. Комисарова. – СПб, 2007. – 24 с.

15. Гончар, Н.В. Ожирение у детей – фактор риска формирования ГЭРБ / Н.В. Гончар, А.Н. Удалова // Российск. журнал гастроэнт., гепатологии, колопроктол. Приложение № 40. Матер. 18-ой Российск. гастроэнт. Недели. – 2012. – № 5. – С. 118.

16. Мазуров, В.И. Особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин с метаболическим синдромом / В.И. Мазуров, М.С. Шостаков // Медиц. академ. журн. – 2012. – Т.12, №4. – С. 7 – 14.

Н.В. Гончар

Тел.: +7921-369-32-97

E-mail: nvgonchar@yandex.ru

В.И. Мазуров, Н.В. Гончар Коморбидные состояния при первичном ожирении как возможные предикторы метаболического синдрома у детей // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 15–21.

COMORBID CONDITIONS IN PRIMARY OBESITY AS A POSSIBLE PREDICTOR OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN

Mazurov V.I.¹, Gonchar N.V.^{1,2}

¹North-West State Medical University after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Scientific Research Institute of children infection, Saint-Petersburg, Russia

Obesity and its attendant neurohormonal regulatory violations and play a leading role in the development and progression of insulin resistance (IR), which is the principal risk factors of the metabolic syndrome (MS). Identifying predictors of MS in childhood is of great clinical importance, since the adequate treatment of this condition is reversible. The aim of the study was to investigate the clinical manifestations, metabolic and hormonal disorders in primary obesity, depending on the presence of comorbid conditions in children. In the endocrinology department at Children's Hospital №1 of St. Petersburg in 2008-2011 observed 20 children aged 8 to 17 years (boys - 14, girls - 6) with primary obesity. The survey included children study of heredity; objective examination of the analysis of physical development, evaluation of blood pressure; study hemogram, biochemical analysis of blood parameters and hormonal status; the results of instrumental studies of the cardiovascular system and digestive tract. Patients have formed two groups: 13 children with primary obesity without comorbid conditions (group 1) and 7 children with complicated comorbidity primary form of obesity (group 2). Isolation of children in Group 2 of the total weight of obese patients was conducted taking into account the identification of IR. Studies have shown that the complicated form of primary comorbidity of obesity was more common in males and is characterized by hemodynamic and hormonal changes indicating a possible risk of developing MS. At the same time, the expression of lipid metabolism, the frequency of functional pathology of the cardiovascular system and digestive tract diseases did not differ among children in group 1 and group 2.

Keywords: children, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, lipid metabolism, hormonal status, diseases of the digestive tract.

Authors

Gonchar N.V.

Tel.: +7921-369-32-97

E-mail: nvgonchar@yandex.ru

Mazurov V.I., Gonchar N.V. Comorbid conditions in primary obesity as a possible predictor of metabolic syndrome in children // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 15–21.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS622342 ГЕНА SLC22A1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина, М. Абулула, К. А. Загородникова, А. А. Топанова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Одним из ключевых белков-переносчиков, определяющих фармакокинетику метформина, является OСТ1. Полиморфизм rs622342 в гене SLC22A1 (OСТ1) может снижать экспрессию этого белка. Целью настоящей работы явилось определение клинического значения rs622342 у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, принимавших метформин. У 94 больных изучена динамика основных показателей гликемического контроля и индекса массы тела на протяжении 6 месяцев лечения.

По итогам исследования, 33 из 49 человек (67,3%) с диким типом rs622342 (AA-генотип) и 17 из 45 (37,7%) с полиморфными вариантами гена SLC22A1 (AC- и CC-генотип) получали монотерапию метформинотом и имели уровень HbA1c менее 7,0%. У остальных пациентов потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата, либо уровень HbA1c, по результатам исследования, был 7,0% и более. Расчёт отношения шансов показал, что наличие генотипов AC и CC rs622342 в гене SLC22A1 повышает риск того, что метформин окажется недостаточно эффективным, в 3,4 раза ($p=0,004$).

Был сделан вывод, что наличие полиморфного аллеля C (rs622342) в гене SLC22A1 у пациентов с СД 2 типа ассоциировано с недостаточным клиническим эффектом применения метформина в виде монотерапии.

Ключевые слова: метформин, сахарный диабет, полиморфизм, OСТ1, rs622342, SLC22A1, фармакокинетика, фармакогенетика, гликированный гемоглобин.

В настоящее время метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1] и одним из самых часто назначаемых фармакологических средств в мире [2]. Он активно применяется в клинической практике с конца 1950-х годов. Несомненными достоинствами метформина являются его безопасность, эффективность и отсутствие негативного влияния на массу тела [2]. Вероятно, существуют и плейотропные эффекты – снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [3], уменьшение риска развития онкологических заболеваний [4]. Тем не менее, использование метформина сопряжено с рядом трудностей. Одна из них – значительная вариабельность клинической эффективности препарата у разных пациентов. Вероятно, это явление во многом обусловлено интериндивидуальными различиями в фармакокинетике метформина. Известно, что биодоступность последнего при пероральном приеме колеблется в широких пределах. По данным Graham G.G. и соавт., среднее значение этого показателя \pm стандартное отклонение составило $55 \pm 16\%$. Средний почечный клиренс метформина оказался равным 510 ± 130 мл/мин, а его полный почечный клиренс после пе-

рорального приема – 1140 ± 330 мл/мин [5]. По данным Christensen M.M. и соавт., у пациентов, принимавших 2000 мг препарата в сутки, его концентрация в плазме колебалась в очень широких пределах – $54-4133$ нг/мл [6]

Метформин представляет собой гидрофильную молекулу, обладающую плохой растворимостью в жирах, вследствие чего её пассивная диффузия через мембраны клеток резко ограничена [5]. По этой причине ключевую роль в фармакокинетике препарата играют белки, осуществляющие транспорт метформина через клеточные мембраны.

Одним из таких белков является OСТ1 (organic cation transporter [англ.] – органический катионный транспортёр). Этот белок экспрессируется на базолатеральной мембране энтероцитов и играет существенную роль в транспорте метформина из клетки в интерстициальное пространство [7]. Также OСТ1 экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и осуществляет транспорт метформина из крови в клетки печени [5, 8]. Кроме того, транспортёр экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток почек и может осуществлять реадсорбцию метформина из мочи [9].

В настоящее время большинство исследова-

ний в области фармакогенетики метформина касается изучения гена SLC22A1, кодирующего OCT1. Одним из известных, но малоизученных полиморфизмов гена SLC22A1, является rs622342. Он лоцирован в зоне интрона гена и может снижать экспрессию OCT1. Получены неоднозначные результаты о клинической значимости указанного полиморфизма. Первое исследование на 102 пациентах с СД 2 типа выявило ассоциацию между вариантом rs622342 и уменьшением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) после назначения метформина [10]. Christensen и соавт., обследовав 159 пациентов, принимавших препарат, не получили данных за статистически значимое влияние полиморфизма на уровень HbA1c [6]. Ткач и соавт. изучили показатели 148 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, которые в течение шести месяцев получали метформин, и не обнаружили влияния rs622342 на уровень HbA1c [11]. Недавно были опубликованы данные еще одного исследования. Оно было проведено в южной части Индии. Umamaheswaran G. и соавт., обследовав 122 пациента с впервые выявленным СД 2 типа, которым был назначен метформин на протяжении 12 недель, обнаружили связь обсуждаемого полиморфизма с показателями HbA1c [12].

Учитывая несомненную актуальность вопроса о влиянии rs622342 на клиническую эффективность метформина и противоречивость данных других авторов, нами было предпринято соответствующее исследование.

Цель исследования: оценить влияние полиморфизма A>C rs622342 гена SLC22A1 на индивидуальную чувствительность к метформину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

В исследование было включено 94 пациента с впервые выявленным СД 2 типа с показаниями для назначения метформина и без противопоказаний для его использования. Наряду с общеклиническим обследованием у больных оценивали индекс массы тела (ИМТ), уровни тощаковой, постпрандиальной гликемии и HbA1c. Указанные показатели измеряли исходно, затем через 3 и 6 месяцев после выявления СД 2 типа.

Для молекулярно-генетического анализа у пациентов однократно забирали 5 мл венозной крови с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделялась из цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «Проба-ГС-Генетика» (ДНК-

Технология, Россия). Генотипирование происходило с использованием набора реагентов для определения полиморфизма A/C гена OCT1 (rs622342) (Синтол, Россия) методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени. Для амплификации и последующей детекции накопления продуктов применялся прибор ДТ-Лайт (ДНК-Технология, Россия).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Применялись методы непараметрической статистики (критерий Вилкоксона для связанных показателей), рассчитывалось отношение шансов. Статистически значимыми различия считались при коэффициенте доверительной вероятности p менее 0,05.

В тексте статьи показатели представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3].

Результаты и их обсуждение

У 94 пациентов (47 мужчин и 47 женщин) с СД 2 типа медиана возраста составила 54 [40; 65] года. У всех больных имелись избыток массы тела или ожирение, ИМТ был 31,9 [30,3; 34,3] кг/м². Уровень HbA1c составил 9,8 [9,1; 10,5] %.

Верификация диагноза СД 2 типа служила основанием для назначения диеты № 9 и метформина в дозе 1500–2000 мг в сутки. По причине неудовлетворительного гликемического контроля во время госпитализации у 19 больных доза препарата была увеличена и составила более 2000 мг/сутки, у 30 потребовалось назначение комбинированных средств. Через 3 месяца ввиду сохраняющейся гипергликемии еще у 9 пациентов была повышена доза метформина, 7 пациентам рекомендованы комбинированные препараты или иные методы лечения. Через 6 месяцев оценивались результаты терапии.

В соответствии с результатами молекулярно-генетического обследования выделены 2 группы пациентов: с диким типом полиморфизма rs622342 в гене SLC22A1 (AA-генотип) – 49 человек и при наличии полиморфного аллеля C в гомо- или гетерозиготном состоянии (AC- либо CC-генотип) – 45 больных. В указанных группах на каждом этапе исследования выделялось по 3 подгруппы в соответствии с применяемым лечением (прием метформина в дозе не более 2000 мг, более 2000 мг, использование комбинированной сахароснижающей терапии). Таким образом, пациенты разделялись на шесть подгрупп. Количество больных в подгруппах представлена в таблице 1.

Распределение пациентов по генотипу rs622342 и используемой терапии на различных этапах исследования

Этапы исследования	AA-генотип rs622342			AC- и CC-генотип rs622342		
	Доза метформина ≤ 2000 мг	Доза метформина > 2000 мг	Комбинированное лечение	Доза метформина ≤ 2000 мг	Доза метформина > 2000 мг	Комбинированное лечение
Исходно	49	0	0	45	0	0
0–3 месяца	35	6	8	10	13	22
3–6 месяцев	21	18	10	8	11	26

Исходно все 6 подгрупп были сопоставимы по ИМТ, уровням тощаковой, постпрандиальной гликемии и HbA1c ($p > 0,05$).

Через 3 месяца терапии уменьшение ИМТ, уровней тощаковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c произошло во всех группах ($p < 0,05$) за исключением пациентов, имевших AA-генотип rs622342 и принимавших комбинированные сахароснижающие препараты. В этой подгруппе изменение ИМТ не достигло уровня статистической значимости ($p = 0,33$).

Через 6 месяцев терапии отмечались те же тенденции изменения ИМТ, HbA1c, уровней тощаковой и постпрандиальной гликемии. В группе с AA-генотипом не достигли уровня статистической значимости изменения по ИМТ в подгруппе с рекомендованным комбинированным лечением ($p = 0,44$), по HbA1c – в подгруппе принимавших метформин в дозе ≤ 2000 мг ($p = 0,07$). В группе с полиморфным аллелем С (AC- и CC-генотип) незначимыми оказались изменения по ИМТ в подгруппах пациентов, у

которых метформин использовался в виде монотерапии ($p = 0,16$ у пациентов с дозой ≤ 2000 мг, $p = 0,07$ при дозе более 2000 мг).

Уровень HbA1c через 6 месяцев не достиг целевых значений (7,0%) у 6 (12,2%) пациентов с диким типом rs622342 и у 9 (20,0%) пациентов с полиморфным аллелем С в гомо- или гетерозиготном состоянии.

Сводные данные по HbA1c в результате лечения пациентов в течение 6 месяцев представлены в таблице 2.

К числу пациентов, у которых метформин оказался эффективен («респондеров»), были отнесены больные, по итогам исследования получавшие этот препарат в любой дозе и имевшие уровень HbA1c менее 7,0%. В группе с диким типом rs622342 (AA-генотип) таких пациентов было 33 (67,3%), тогда как в группе с полиморфными вариантами гена SLC22A1 (AC- и CC-генотип) – 17 (37,7%) человек. Пациенты, у которых потребовалось назначение второго сахароснижающего препарата, либо

Таблица 2

Результаты лечения пациентов в течение 6 месяцев в зависимости от полиморфизма A>C rs622342

HbA1c	Полиморфизм rs622342			
	AA-генотип		AC- или CC-генотип	
	абс.	%	абс.	%
лечение метформином в дозе < 2000 мг/сут				
менее 7,0	21	100,0	8	100,0
7,0 и более	0	0,0	0	0,0
лечение метформином в дозе > 2000 мг/сут				
менее 7,0	12	66,7	9	81,8
7,0 и более	6	33,3	2	18,2
др. варианты лечения				
менее 7,0	10	100,0	19	73,1
7,0 и более	0	0,0	7	26,9

уровень HbA1c по результатам исследования был 7,0% и более, были отнесены к группе «нон-респондеров», не ответивших на терапию метформином. Их было 16 (32,6%) в группе с AA-генотипом и 28 (62,2%) в группе лиц с полиморфным аллелем С в гомо- или гетерозиготном состоянии. Расчёт отношения шансов показал, что наличие генотипов AC и CC rs622342 в гене SLC22A1 повышает риск того, что метформин окажется недостаточно эффективным, в 3,4 раза ($p=0,004$).

Среди обследованных больных 49 (52,1%) пациентов имели AA-генотип rs622342, 39 (41,5%) человек – AC-генотип и остальные 6 (6,4%) – CC-генотип. Распределение вариантов полиморфизма соответствует правилу Харди – Вайнберга. Встречаемость аллеля С составила 27%, что несколько ниже аналогичного показателя, обнаруженного другими авторами в европейской популяции (37%) [10].

Исходно группы сравнения были сопоставимы по основным измеряемым показателям: ИМТ, уровни тощаковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c.

Через 3 месяца после начала лечения у всех обследованных пациентов наблюдалось улучшение гликемического контроля. У большинства пациентов, принимавших метформин и соблюдавших диету, снизился вес. Изменение ИМТ не достигло уровня статистической значимости в подгруппе при комбинированном лечении и AA-генотипе rs622342. Вероятно, это связано с тем, что помимо метформина пациенты этой подгруппы принимали препараты сульфонилмочевины. Последние могут вызывать увеличение массы тела за счет повышения содержания инсулина в крови.

Через 6 месяцев лечения пациентов и коррекции терапии контроль гликемии продолжил улучшаться. Среди изученных показателей исключение составила динамика HbA1c у пациентов, принимавших метформин в дозе ≤ 2000 мг. Она не достигла уровня статистической значимости ($p=0,07$). Вероятно, обнаруженное явление не свидетельствует о недостаточности сахароснижающего эффекта метформина, так как в эту подгруппу попали только пациенты с удовлетворительным гликемическим контролем (включая HbA1c) уже на этапе 3-месячного наблюдения. В связи с этим отсутствие выраженной динамики показателя у этих больных представляется ожидаемым и логичным.

Было обнаружено, что в группе с AC- и CC-генотипом rs622342 изменения по ИМТ среди

пациентов, принимавших только метформин в течение 6 месяцев, не оказались статистически значимыми ($p=0,16$, $p=0,07$). Обнаруженную закономерность можно отнести к косвенным свидетельствам неэффективности метформина у носителей полиморфного аллеля С (rs622342).

По результатам 6-месячного наблюдения за пациентами, они были разделены на «респондеров» и «нон-респондеров». В качестве критериев недостаточной эффективности монотерапии метформином рассматривались необходимость назначения второго сахароснижающего препарата за время наблюдения и неудовлетворительный гликемический контроль по результатам лечения. Целевым показателем HbA1c у всех пациентов был избран уровень менее 7,0%, что соответствует российским клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 2013 года [13].

Расчет отношения шансов показал, что наличие полиморфного аллеля С (rs622342) ассоциировано с недостаточной эффективностью монотерапии метформином.

Таким образом, полученные нами данные согласуются с результатами Becker M.L. и соавт. [10] и Umamaheswaran G. и соавт. [12]. Другие авторы не обнаружили выявленных нами закономерностей (Christensen M.M. и соавт. [6], Tkáč и соавт. [11]).

Возможно, различия в результатах указанных исследований обусловлены тем, что они были проведены на разных этнических группах – в Нидерландах [10], Индии [12], Дании [6] и Словакии [11]. Существует множество различных биологических факторов (как генетических, так и негенетических), которые влияют на эффективность метформина. Можно предположить, что некоторые из них в ряде популяций более значимы, чем полиморфизм rs622342, что и определяет разнородность результатов исследований.

Выводы

Наличие полиморфного аллеля С (rs622342) в гене SLC22A1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с недостаточным клиническим эффектом применения метформина в виде монотерапии.

Литература:

1. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B., Diamant M., Ferrannini E., Nauck M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes:

A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1364–1379.

2. Rena G., Pearson E. R., Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56. – №9. – P. 1898–1906.

3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.

4. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – №3. – e33411.

5. Graham G. G., Punt J., Arora M., Day R. O., Doogue M. P., Duong J. K., Furlong T. J., Greenfield J. R., Greenup L. C., Kirkpatrick C. M., Ray J. E., Timmins P., Williams K. M. Clinical pharmacokinetics of metformin. // *Clin. Pharmacokinet.* – 2011. – Vol 50. – №2. – P. 81–98.

6. Christensen M. M., Brasch-Andersen C., Green H., Nielsen F., Damkier P., Beck-Nielsen H., Brosen K. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A1c. *Pharmacogenet. // Genomics*. – 2011. – Vol. 21. – № 12. – P. 837–850.

7. Muller J., Lips K. S., Metzner L., Neubert R. H., Koepsell H., Brandsch M. Drug specificity and intestinal membrane localization of human organic cation transporters (OCT). // *Biochem.*

Pharmacol. – 2005. – Vol. 70. – №12. – P. 1851–1860.

8. Shu Y., Sheardown S. A., Brown C. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – № 5. – P. 1422–1431.

9. Gong L., Goswami S., Giacomini K. M., Altman R. B., Klein T. E. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2012. – Vol. 22. – № 11. – P. 820–827.

10. Becker M. L., Visser L. E., van Schaik R. H., Hofman A., Uitterlinden A. G., Stricker B. H. Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. // *Pharmacogenomics J.* – 2009. – Vol. 9. – № 4. – P. 242–247.

11. Tkáč I., Klimcakova L., Javorsky M., Fabianová M., Schroner Z., Hermanová H., Babjaková E., Tkáčová R. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in Type 2 diabetes. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – Vol. 15. – № 2. – P. 189–191.

12. Umamaheswaran G., Praveen R. G., Damodaran S. E., Das A. K., Adithan C. Influence of SLC22A1 rs622342 genetic polymorphism on metformin response in South Indian type 2 diabetes mellitus patients // *Clin. Exp. Med.* – 2014. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25492374> (дата обращения: 05.01.2015).

13. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2013. – №1S. – 120 с.

М. Абулула

Тел.: +7 950 031 1624

E-mail: macha1999@yahoo.fr

В. Л. Баранов, Н. В. Ворохобина, М. Абулула, К. А. Загородникова, А. А. Топанова Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена *slc22a1* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 22–27.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF SLC22A1 RS622342 GENETIC POLYMORPHISM IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS, TAKING METFORMIN

V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina, M. Abulula, K.A. Zagorodnikova, A.A. Topanova

North-Western State Medical University named after I.I.Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

One of the key proteins that determine the pharmacokinetics of metformin is OCT1. rs622342 polymorphism in the gene SLC22A1 (OCT1) can reduce the expression of this protein. The aim of this study was to evaluate clinical significance of rs622342 in people with diabetes mellitus (DM) type 2, taking metformin. In 94 patients dynamics of the main indicators of glycemic control and body mass index were studied over 6 months of treatment.

At the end of the study 33 of 49 patients (67,3%) with wild-type variant of rs622342 (genotype AA) and 17 of 45 (37,7%) with polymorphic variants of the gene SLC22A1 (AC- and CC-genotypes) were taken metformin only and had HbA1c levels less than 7,0%. Remaining patients required a second hypoglycemic agent or had HbA1c levels 7,0% or more. Calculating odds ratios showed that the presence of AC- or CC- genotypes of rs622342 in the gene SLC22A1 increases the risk of poor clinical effect of metformin 3,4-fold ($p = 0,004$).

Conclusion: The presence of a polymorphic allele C (rs622342) in the gene SLC22A1 in patients with type 2 diabetes is associated with poor clinical effect of metformin monotherapy.

Keywords: metformin, diabetes mellitus, polymorphism, OCT1, rs622342, SLC22A1, pharmacokinetics, pharmacogenetics, glycosylated hemoglobin.

Authors

M. Abulula

Tel.: +7 950 031 1624

E-mail: macha1999@yahoo.fr

Baranov V.L., Vorokhobina N.V., Abulula M., Zagorodnikova K.A., Topanova A.A. Clinical significance of slc22a1 rs622342 genetic polymorphism in type 2 diabetes mellitus patients, taking metformin // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 22–27.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ЦИТОХРОМА P450 2C9 НА ИНДИВИДУАЛЬНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛИКЛАЗИДУ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М. Абулула, В.Л. Баранов, Н.В. Ворохобина

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Цитохром P450 2C9, кодируемый геном *CYP2C9*, является ключевым ферментом для метаболизма большинства препаратов сульфонилмочевины (ПСМ). Известно, что полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциированы со снижением активности цитохрома, что приводит к увеличению концентрации ПСМ в плазме и уменьшению их клиренса.

Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить, как влияют полиморфизмы *CYP2C9* на индивидуальную чувствительность к гликлазиду у больных сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании были включены 74 пациента с впервые выявленным СД, которым был назначен гликлазид в дозе 30 или 60 мг/сутки. Титрация доз осуществлялась на протяжении 6 месяцев наблюдения, при необходимости назначались другие виды сахароснижающей терапии (комбинированные препараты или инсулин).

По итогам исследования у всех пациентов были достигнуты целевые значения HbA1c. У больных с диким типом *CYP2C9* в сравнении с пациентами, имевшими полиморфный аллель в гене, эффективная доза гликлазида оказалась ниже, чаще требовались назначение больших (90–120 мг) доз препарата или перевод на другую сахароснижающую терапию.

Вывод: Наличие полиморфного аллеля в гене *CYP2C9* в гомо- или гетерозиготном состоянии ассоциировано с уменьшением эффективной дозы гликлазида, применяемого в виде монотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: гликлазид, препараты сульфонилмочевины, сахарный диабет, полиморфизм, *CYP2C9*, фармакокинетика, фармакогенетика, гликированный гемоглобин.

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) появились в клинической практике в 1950 году. Они были первыми пероральными сахароснижающими препаратами и в то время принципиально изменили представление о лечении пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. За прошедшие 65 лет ПСМ зарекомендовали себя как эффективные, безопасные и недорогие лекарственные средства, которые достаточно широко используются в клинической практике и в настоящее время. Современными рекомендациями по лечению СД 2 типа они предлагаются в качестве препаратов «второй линии» [1]. Тем не менее, по некоторым данным, примерно 25% пациентов с впервые выявленным заболеванием в качестве стартовой терапии назначаются ПСМ либо в виде монотерапии, либо в комбинации с каким-либо другим пероральным сахароснижающим средством [2].

Эффект ПСМ обусловлен их воздействием на АТФ-зависимые калиевые каналы (КАТФ-каналы) на β -клетках островков Лангерганса. При этом происходит деполяризация β -клетки, что в свою очередь приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, проникновению Ca^{++} внутрь клетки и экзоцитозу гранул, содержащих инсулин [3].

КАТФ-канал представляет собой октамерный комплекс из четырех субъединиц – рецепторов сульфонилмочевины (SUR) и четырех поробразующих субъединиц (Kir6.X). Открыты изоформы субъединиц Kir (Kir6.1 и Kir6.2) и SUR (SUR1, SUR2a, SUR2b). В поджелудочной железе представлена Kir6.2 в связи с SUR1 [4].

Ингибиторы КАТФ-каналов можно разделить на 2 группы: связывающиеся с субъединицей Kir6.2 и взаимодействующие с SUR. К первой категории относят имидазолины (фентоламин, цибензолин) и противомаларийные средства (хинин, мефлохин) [5], ко второй – ПСМ и производные бензамида (меглитинид) [6]. Все перечисленные препараты блокируют КАТФ-каналы и стимулируют секрецию инсулина, однако для лечения СД применяются только связывающиеся с SUR.

Даже при насыщающих концентрациях ПСМ, когда в КАТФ-канале связаны все четыре SUR, полной блокады канала не происходит и он может снова открыться [7]. На максимальную степень блокады, кроме того, оказывают влияние мутации генов Kir6.2 и SUR [8], а также мембранные фосфолипиды, такие как фосфатидилинозитол бисфосфат [9].

Известно о значительной вариабельности эффекта ПСМ от пациента к пациенту. Иллюстративно, что у 10–20% пациентов с СД 2 типа при инициации монотерапии ПСМ гликемия натощак снижается менее чем на 1,1 мМоль/л («первичная неэффективность препаратов») [10]. Примерно у 50–60% больных имеется более выраженный ответ (показатель изменяется более чем на 1,7 мМоль/л), однако он оказывается недостаточным для достижения целевых значений гликемии [10]. У 5–10% пациентов в год изначально хороший ответ на средства становится недостаточным («вторичная неэффективность ПСМ») [11, 12].

Одну из гипотез для объяснения значительной вариабельности эффекта препаратов предлагает фармакогенетика. Большинство работ в этой области посвящено изучению отдельных генов, определяющих метаболизм вещества в организме. Так, в частности, имеются сообщения о том, что при различных вариантах генотипа цитохрома P450 2C9 отмечается различная реакция показателей, отражающих состояние углеводного обмена на фоне приема ПСМ.

Известно, что цитохром P450 2C9, кодируемый геном *CYP2C9*, является ключевым ферментом для метаболизма большинства ПСМ [13, 14]. Идентифицировано 3 варианта *CYP2C9*: дикий (*CYP2C9*1*), Arg144Cys (*CYP2C9*2*), Ile359Leu (*CYP2C9*3*) [13]. Исследования на здоровых добровольцах показали, что полиморфизмы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциированы со снижением активности цитохрома, что приводит к увеличению концентрации ПСМ в плазме и уменьшению их клиренса [13, 14].

В исследовании GoDARTS показано, что наличие у пациента двух инактивирующих полиморфных аллелей (**2/*2*, **2/*3* или **3/*3*) в гене *CYP2C9* встречается в 6% случаев и ассоциировано с большей эффективностью ПСМ (уменьшение HbA1c в среднем на 0,5% больше, вероятность достижения уровня HbA1c менее 7% в 3,4 раза выше) [15].

В нескольких исследованиях использовались не прямые критерии эффективности ПСМ, такие как достаточная доза препарата. Так, M. Vesker и соавт. на примере 475 пожилых пациентов, большинство из которых принимало толбутамид, обнаружили, что доза ПСМ была наибольшей при генотипах **1/*1*, **1/*2* и **2/*2* [16]. В аналогичном исследовании J. Swen и соавт. показали, что имеется тенденция к снижению дозы ПСМ у пациентов с аллелем *CYP2C9*3* [17].

Из представленных данных следует, что больные СД неодинаково реагируют на прием ПСМ. У части из них вообще не наблюдается реакции углеводного обмена. Имеется связь между чувствительностью к ПСМ и полиморфными вариантами гена *CYP2C9*. Однако исследований, дающих однозначный ответ о влиянии указанных генетических полиморфизмов на клиническую эффективность гликлазида, нам найти не удалось.

Цель исследования: оценить, как влияют полиморфизмы гена цитохрома P450 2C9 на индивидуальную чувствительность к гликлазиду у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

В исследование было включены 74 пациента (44 мужчины и 30 женщин) с впервые выявленным СД 2 типа, не имевших избытка массы тела или ожирения, а также противопоказаний для применения гликлазида.

Всем больным проводили общеклиническое обследование, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли уровни тощачковой и постпрандиальной гликемии и HbA1c. Указанные показатели были оценены исходно (при выявлении СД 2 типа), затем через 3 и 6 месяцев.

Для молекулярно-генетического анализа у пациентов однократно забирали 5 мл венозной крови с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта. ДНК выделялась из цельной периферической крови с использованием комплекта реагентов «Проба-ГС-Генетика» (ДНК-Технология, Россия). Генотипирование происходило с использованием комплекта реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболизмом варфарина, методом ПЦР в режиме реального времени «ФармакоГенетикаВарфарин» (ДНК-Технология, Россия). Для амплификации и последующей детекции накопления продуктов применялся прибор ДТ-Лайт (ДНК-Технология, Россия).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Применялись методы непараметрической статистики (тест Краскела – Уоллиса для рангового дисперсионного анализа, критерий Манна – Уитни, критерий Вилкоксона для связанных показателей, критерий χ^2 , точный критерий Фишера). Статистически значимыми различия считались при коэффициенте доверительной вероятности p менее 0,05.

В тексте статьи показатели представлены

в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей – Me [Q1; Q3].

Результаты и их обсуждение

Медиана возраста среди обследованных пациентов составила 55 [48; 58] лет. ИМТ был 23,1 [21,8; 23,8] кг/м². Уровень HbA1c составил 9,9 [9,1; 10,7] %.

После верификации диагноза СД 2 типа всем 74 пациентам назначены диета №9 и гликлазид в дозе 30 или 60 мг 1 раз в день утром натощак. У большинства больных за время госпитализации были достигнуты удовлетворительные показатели гликемии на фоне терапии низкими дозами препарата (30–60 мг/сутки). В связи с недостаточным эффектом от приема гликлазида в стационаре у 17 пациентов доза гликлазида была увеличена (до 90–120 мг/сутки), у 16 назначены другие методы лечения (комбинированные сахароснижающие средства). Через 3 месяца наблюдения ввиду неудовлетворительного гликемического контроля у 5 больных повышена доза гликлазида, 1 человек переведен на инсулинотерапию. Через 6 месяцев оценивались результаты терапии.

В соответствии с результатами молекулярно-генетического обследования выделены 2 группы пациентов: с диким типом гена *CYP2C9* (генотип *1/*1) – 46 человек и при наличии полиморфных аллелей *2 и *3 в гомо- или гетерозиготном состоянии (генотипы *1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3) – 28 больных. Распределение пациентов по генотипу *CYP2C9* представлено на рисунке 1.

Группы были сравнимы по возрасту, половому составу, а также по ИМТ, уровням тощаковой, постпрандиальной гликемии и HbA1c ($p > 0,05$).

В указанных группах на каждом этапе исследования выделено по 3 подгруппы в соответствии с применяемым лечением (прием

гликлазида в дозе 30–60 мг, 90–120 мг либо использование других видов сахароснижающей терапии). Таким образом, пациенты были разделены на шесть подгрупп. Численность больных в подгруппах представлена в таблице 1.

При оценке динамики показателей в подгруппах через 3 месяца терапии не был проведен статистический анализ показателей пациентов, имевших полиморфный вариант гена *CYP2C9* при приеме 90–120 мг гликлазида или при использовании других видов сахароснижающей терапии. Это связано с недостаточным числом таких больных (3 и 1 человек соответственно). В остальных подгруппах отмечалось уменьшение уровней тощаковой и постпрандиальной гликемии, HbA1c ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев терапии отмечалось дальнейшее снижение гликемии и HbA1c во всех подгруппах ($p < 0,05$).

В результате лечения уровни тощаковой, постпрандиальной гликемии, HbA1c через 6 месяцев достигли целевых значений у всех 74 пациентов.

Динамика используемых доз гликлазида среди пациентов с диким типом *CYP2C9* и полиморфными вариантами гена представлена в таблице 2.

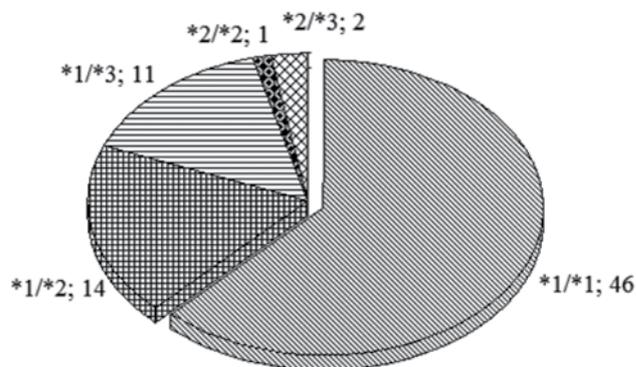


Рис. 1. Распределение пациентов по генотипу *CYP2C9* (генотип; число пациентов)

Таблица 1

Численность пациентов в изучаемых подгруппах на различных этапах исследования

Этапы исследования	Дикий тип гена <i>CYP2C9</i> (*1/*1)			Полиморфный вариант гена <i>CYP2C9</i> (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3)		
	Доза гликлазида 30–60 мг	Доза гликлазида 90–120 мг	Другие виды терапии	Доза гликлазида 30–60 мг	Доза гликлазида 90–120 мг	Другие виды терапии
Исходно	46	0	0	28	0	0
0–3 месяца	17	14	15	24	3	1
3–6 месяцев	14	16	16	21	6	1

Динамика используемых доз гликлазида у пациентов на различных этапах исследования в зависимости от генотипа *CYP2C9*

Показатель	Период наблюдения	Генотип <i>CYP2C9</i>		Р при сравнении двух групп
		Дикий тип (*1/*1) (n = 46)	Полиморфный вариант (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3) (n = 28)	
Доза гликлазида, мг/сут	Исходно	30 [30; 60]	30 [30; 60]	0,698
	0–3 месяца	60 [60; 90]	60 [30; 60]	0,023
	3–6 месяцев	90 [60; 90]	60 [30; 60]	0,025

Примечание. Показатели в двух группах сравнены с использованием критерия Манна – Уитни.

Из представленных данных видно, что через 3 и 6 месяцев наблюдения доза препарата у больных с полиморфными вариантами *CYP2C9* оказалась ниже ($p < 0,05$). Необходимость в коррекции сахароснижающей терапии имела высокую значимость сопряженностью с наличием полиморфного аллеля в гене *CYP2C9* ($p < 0,001$; $C = 0,51$).

В следующей таблице представлено распределение пациентов в зависимости от используемых доз гликлазида через 6 месяцев терапии при различном генотипе *CYP2C9* (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от используемых доз гликлазида через 6 месяцев терапии при различном генотипе *CYP2C9*

Доза гликлазида, мг/сут	Генотип <i>CYP2C9</i>	
	Дикий тип (*1/*1) (n = 46)	Полиморфный вариант (*1/*2, *1/*3, *2/*2, *2/*3) (n = 28)
30–60	14 (30,4%)	21 (75,0%)*
90–120	16 (34,8%)	6 (21,4%)
Другой вид терапии	16 (34,8%)	1 (3,6%)*

Примечание. *, ** – различия с группой пациентов с диким типом *CYP2C9* значимы при $p < 0,01$; $p < 0,001$.

В процессе лечения всеми пациентами были достигнуты целевые уровни HbA1c. Таким образом, можно полагать, что назначаемая доза гликлазида во всех случаях была адекватной и достаточной.

Среди больных СД, получавших низкие (30–60 мг) дозы гликлазида, при диком типе *CYP2C9*

препарат оказывался эффективным сравнительно редко (у 30,4% пациентов), тогда как при полиморфном варианте гена – существенно чаще (у 75,0%). Это указывает на то, что больные, имевшие полиморфизм в гене *CYP2C9*, оказались более чувствительными к терапии гликлазидом.

В группе с диким типом *CYP2C9* у значительного (34,8%) числа больных требовалось назначение других видов сахароснижающей терапии (комбинированные фармакологические средства или инсулин), в то время как среди пациентов с полиморфными вариантами гена лишь 1 человек из 28 был переведен на комбинированные препараты. Обнаруженные различия между группами также могут служить косвенным свидетельством недостаточной эффективности гликлазида у пациентов с диким типом *CYP2C9*.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными, полученными рядом авторов [16, 17] при оценке эффективности гликлазида у больных СД в зависимости от генотипа *CYP2C9*.

Выводы

Наличие полиморфного аллеля в гене *CYP2C9* в гомо- или гетерозиготном состоянии ассоциировано с уменьшением эффективной дозы гликлазида, применяемого в виде монотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Литература:

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36. – Suppl. 1. – P. 67–74.

2. *Desai N.R.*, Shrank W.H., Fischer M.A. et al. Patterns of medication initiation in newly diagnosed diabetes mellitus: quality and cost implications. // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125. – № 302. – P. e301–e307.
3. *Ashcroft F.M.*, Rorsman P. Electrophysiology of the pancreatic beta-cell. *Biophys. Mol. Biol.* – 1989. – Vol. 54. – P. 87–143.
4. *Proks P.*, Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – Suppl. 3. – P. S368–S376.
5. *Gribble F.M.*, Davis T.M.E., Higham C.E., Clark A., Ashcroft F.M. The antimalarial agent mefloquine inhibits ATP-sensitive K-channels // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 131. – P. 756–760.
6. *Gribble F.M.*, Tucker S.J., Seino S., Ashcroft F.M. Tissue specificity of sulphonylureas: studies on cloned cardiac and beta-cell KATP channels // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47. – P. 1412–1418.
7. *Proks P.*, Reimann F., Green N., Gribble F., Ashcroft F. Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – Suppl. 3. – P. S368–S376.
8. *Koster J.C.*, Sha Q., Nichols C.G. Sulfonylurea and K-channel opener sensitivity of KATP channels: functional coupling of Kir6.2 and SUR1 subunits // *J. Gen. Physiol.* – 1999. – Vol. 114. – P. 203–213.
9. *Krauter T.*, Ruppertsberg J.P., Baukowitz T. Phospholipids as modulators of KATP channels: distinct mechanisms for control of sensitivity to sulphonylureas, K-channel openers, and ATP // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1086–1093.
10. *DeFronzo, R.A.* Pharmacologic therapy for Type 2 diabetes mellitus. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 131. – №4. – P. 281–303.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
12. *Matthews D.R.*, Cull C.A., Stratton I.M., Holman R.R., Turner, R.C. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. // *Diabet. Med.* – 1998. – Vol. 15. – P. 297–303.
13. *Kirchheiner J.*, Brockmoller J., Meineke I. et al. Impact of *CYP2C9* amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2002. – Vol. 71. – № 4. – P. 286–296.
14. *Kirchheiner J.*, Bauer S., Meineke I. et al. Impact of *CYP2C9* and *CYP2C19* polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers // *Pharmacogenetics.* – 2002. – Vol. 12. – № 2. – P. 101–109.
15. *Zhou K.*, Donnelly L., Burch L. et al. Loss-of-function *CYP2C9* variants improve therapeutic response to sulphonylureas in type 2 diabetes: a go-DARTS study // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2010. – Vol. 87. – № 1. – P. 52–56.
16. *Becker M.L.*, Visser L.E., Trienekens P.H., Hofman A., Van Schaik R.H.N., Stricker B.H.C. Cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms and the dose and effect of sulphonylurea in type II diabetes mellitus // *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* – 2008. – Vol. 83. – № 2. – P. 288–292.
17. *Swen J.J.*, Wessels J.A.M., Krabben A., Assendelft W.J.J., Guchelaar H.-J. Effect of *CYP2C9* polymorphisms on prescribed dose and time-to-stable dose of sulphonylureas in primary care patients with type 2 diabetes mellitus // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11. – № 11. – P. 1517–1523.

М. Абулдула

Тел.: +7 950 031 1624

E-mail: macha1999@yahoo.fr

Абулдула М., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Влияние полиморфизмов гена цитохрома P450 2C9 на индивидуальную чувствительность к гликлазиду у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 28–33.

EFFECT OF CYTOCHROME P450 2C9 GENE POLYMORPHISMS ON INDIVIDUAL SENSITIVITY TO GLICLAZIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS*M. Abulula, V.L. Baranov, N.V. Vorokhobina*

North-Western State Medical University named after I.I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

Cytochrome P450 2C9, encoded by the gene *CYP2C9*, is a key enzyme for the metabolism of most sulfonylurea (SU). It is known that the polymorphisms *CYP2C9*2* and *CYP2C9*3* are associated with decreased activity of cytochrome, which leads to an increase in plasma concentrations of SU and reduction in its clearance.

The aim of the study was to assess the impact *CYP2C9* polymorphisms on individual sensitivity to gliclazide in patients with type 2 diabetes.

The study included 74 patients with newly diagnosed diabetes. For all patients gliclazide in a dose of 30 or 60 mg/day was prescribed. Dose titration was carried out for 6 months of observation. If necessary other glucose-lowering therapy (a combination of drugs or insulin) were prescribed.

Following the results of study, all patients had achieved the target values of HbA1c. In comparison with patients who had a polymorphic allele in the gene, patients with wild-type *CYP2C9* had lower effective dose of gliclazide, more often required prescription of large (90–120 mg) doses of drug or other antihyperglycemic therapy.

Conclusion: The presence of a polymorphic allele in the gene *CYP2C9* in homo- or heterozygous state is associated with a decrease in the effective dose of gliclazide, used as monotherapy in patients with type 2 diabetes.

Keywords: gliclazide, sulfonylureas, diabetes mellitus, polymorphism, *CYP2C9*, pharmacokinetics, pharmacogenetics, glycated hemoglobin.

Authors

Abulula M.

Tel.: +7 950 031 1624

E-mail: macha1999@yahoo.fr

Abulula M., Baranov V.L., Vorokhobina N.V. Effect of cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on individual sensitivity to gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 28–33.

КРИТЕРИИ ЛАТЕРАЛИЗАЦИИ ПРИ СЕЛЕКТИВНОМ ЗАБОРЕ КРОВИ ИЗ НАДПОЧЕЧНИКОВЫХ ВЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Д.В. Реброва, Э.Р. Шафигуллина, А.А. Лисицын, Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, Е.В. Обьедкова, Ш.М. Асадулаев

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведен анализ применения сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике основных форм первичного гиперальдостеронизма. С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов крови проведено уточнение коэффициента латерализации. Полученные данные позволяют проводить дифференциальную диагностику форм первичного гиперальдостеронизма при пограничных значениях коэффициента латерализации.

Ключевые слова: первичный гиперальдостеронизм, низкорениновая артериальная гипертензия, сравнительный селективный забор крови из надпочечниковых вен, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе [1]. По данным разных авторов, встречаемость заболевания составляет от 7 до 15% среди лиц с артериальной гипертензией (АГ) [2, 3] и от 20 до 30% — среди лиц с вторичными (симптоматическими) формами АГ [4, 5].

До 95% всех случаев ПГА составляют солитарная альдостерон-продуцирующая аденома (АПА), — синдром Конна — и идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА), обусловленный двусторонней диффузно-узелковой гиперплазией коры надпочечников [6, 7].

Дифференциальная диагностика основных форм ПГА является трудной задачей, стоящей как перед эндокринологом, так и хирургом. Наибольшую сложность представляет двустороннее поражение коры надпочечников. Дифференциальная диагностика между АПА и ИГА является определяющим критерием в показаниях к хирургическому вмешательству.

В настоящее время в арсенале врача имеется ряд тестов, которые выполняются на первом этапе обследования с целью установления диагноза ПГА. К ним относятся определение концентрации альдостерона плазмы (КАП), расчет альдостерон-ренинового соотношения (АРС), нагрузочные пробы (ортостатическая, с физиологическим раствором, с флудрокортизоном

и с капотеном). Однако не всегда вышеперечисленные методы позволяют провести дифференциальную диагностику форм ПГА.

На современном этапе развития медицины «золотым стандартом» и единственным методом дифференциальной диагностики между АПА и ИГА является проведение сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен (ССЗВК). Некоторые специализированные центры выступают против выполнения ССЗВК у пациентов младше 40 лет с одиночными односторонними аденомами более 1,0 см [8, 9]. Такие убеждения базируются на том, что с возрастом увеличивается распространенность гормонально-неактивных образований надпочечников [10].

Проведение ССЗВК, а также анализ его результатов требуют специальной подготовки, в связи с чем данное исследование должно выполняться в специализированных центрах. Во-первых, ССЗВК является технически сложным и инвазивным методом [11, 12]. Для проведения процедуры забора крови необходимо учитывать возраст пациента, наличие и тяжесть сопутствующей патологии [13]. Частота осложнений, по данным разных авторов, составляет от 0,2 до 13% [10], тогда как успешное выполнение данной диагностической манипуляции варьирует от 30,5 до 78% [6, 9]. Во-вторых, до сих пор нет единого стандартизированного протокола выполнения и интерпретации полученных результатов [7, 8, 12, 13], что обуславливает высокую вариабельность в оценке успешности селективного забо-

ра крови из центральных вен надпочечника [6]. В связи с этим продолжается поиск возможностей усовершенствования данного метода.

В настоящее время существует три протокола ССЗВК: нестимулированный (забор крови в ранние утренние часы на фоне эндогенной стимуляции адренокортикотропным гормоном) и два вида стимулированных (с болюсным введением или с непрерывной инфузией синтетического аналога кортикотропина). Одни авторы считают, что забор крови на фоне стимуляции позволяет минимизировать стресс-индуцированные колебания КАП [10], другие исследователи сообщают о снижении диагностической точности ССЗВК при внутривенном введении синтетического аналога адренокортикотропного гормона (АКТГ) в связи с увеличением продукции альдостерона непораженным надпочечником [6]. В России приоритетным является нестимулированный протокол ССЗВК.

В последние годы активно обсуждается роль промежуточных продуктов стероидогенеза в дифференциальной диагностике основных форм ПГА. R.J. Auchus и соавт. проводили измерение уровня 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ) во время ССЗВК со стимуляцией синтетическим аналогом АКТГ. Было предложено использование коэффициентов соотношения 18-ОНВ к кортизолу более 2 и 18-ОНВ к альдостерону менее 0,5 в дополнение к градиенту соотношения альдостерона к кортизолу [14].

Очевидно, что ССЗВК обладает большим диагностическим потенциалом, однако протокол данной методики выполнения требует дальнейшего изучения и усовершенствования.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные ангиографического исследования с ССВЗК, выполненного у 26 больных с ПГА. Методом иммунохемилюминесцентного анализа определяли уровень кортизола (К) в крови с помощью стандартных тест-наборов фирмы «SIEMENS», Великобритания, методом иммуноферментного анализа – ренин (Р) в крови с помощью стандартных тест-наборов фирмы «DRG Instruments» (Германия). КАП и активность ренина плазмы (АРП) измеряли методом радиоиммунологического анализа с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Immunotech» (Чехия). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), 11-дезоксикортизола (S), кортикостерона (B), 11-дезоксикор-

тикостерона (DOC), 11-дегидрокортикостерон (A) и 18-ОНВ в крови [15]. Исследования выполнены на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent 1200» (США).

Забор крови для исследования фоновых гормональных показателей производился с 8:00 до 9:00 утра в положении больного лежа, через 0,5–2 часа после пробуждения пациента при условии его нахождения в горизонтальном положении до венопункции не менее 30 минут. Для подтверждения диагноза ПГА использовали расчет APC, проводили нагрузочные тесты.

ССВЗК производился в ранние утренние часы в связи с наличием эндогенной стимуляции АКТГ. Доступ к надпочечниковым венам осуществляли через правую бедренную вену по методике Сельдингера, катетеризация выполнялась с помощью проводника диагностического STORQ, интродюсера 5F, а также катетеров SIMMONS, COBRA, HOOK под контролем введения контрастного вещества.

Диагностические градиенты оценивались в соответствии с рекомендациями эндокринологического общества [10]. Проводился расчет коэффициента селективности по отношению уровней К в надпочечниковых венах и нижней полой вене. ССЗВК считался успешным при значении данного показателя 3:1 и более [9, 10]. Также определялись коэффициенты разведения и латерализации по отношению КАП и уровня К и в крови из надпочечниковых вен соответственно [6, 7, 9]. Градиент латерализации 2:1 и более являлся критерием одностороннего поражения надпочечника [9, 10].

Дополнительные коэффициенты были рассчитаны по данным ВЭЖХ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Количественные показатели представлялись в виде Me/LQ-UQ, где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. В случае распределения, близкого к нормальному, данные представлялись в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (STD). Сравнение средних значений количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Диагноз ПГА у 26 обследованных установлен на основании повышения фонового значения APC более 30 нг/дл на нг/мл/час, повышения КАП

менее чем на 30% после трех часов нахождения пациента в вертикальном положении, снижения уровня КАП менее, чем на 50% после внутривенного капельного введения двух литров физиологического раствора в течение четырех часов. По результатам ССЗВК все больные были разделены на две группы: 17 пациентов с АПА и 9 – с ИГА.

Фоновые уровни КАП, Р и АРП в крови у больных с АПА не отличались от аналогичных показателей в группе пациентов с ИГА (табл. 1).

У 17 больных с АПА КАП после ОП составила 269/108–415 пг/мл, после ПФР данный показатель снижался до 180/105–417 пг/мл. У пациентов с ИГА КАП при проведении ПФР был ниже, чем у больных с АПА ($p < 0,05$), и составил 40/20–60 пг/мл. В группе пациентов с двусторонней формой ПГА при проведении ОП отмечено увеличение КАП на $26,5 \pm 2,5\%$, что значимо выше по сравнению с данными группы больных с альдостеромой. При оценке фонового содержания кортикостероидов крови методом ВЭЖХ отмечено повышение уровней 18-

ОНВ (2,8/1,4-4,2 нг/мл; $p < 0,05$), В (8,2/4,5-10,9 нг/мл; $p = 0,01$) и соотношения В/А (2,8/1,8-5,2; $p = 0,01$) у пациентов с АПА в сравнении с обследованными с ИГА.

С целью дифференциальной диагностики основных форм ПГА при оценке данных ССЗВК использовался коэффициент латерализации 2:1. У больных АПА данный показатель составил 4,8/2,9-6,0, тогда как у пациентов с ИГА – 1,1/0,9–1,6. Методом ВЭЖХ нами установлены дополнительные критерии латерализации (табл. 2). У больных с АПА установлено повышение уровней В в 4 раза, ДОС – в 2 раза и 18-ОНВ в 3 раза в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией гормонов в сравнении со второй надпочечниковой веной. Также были увеличены уровень 18-ОНВ в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией гормонов, соотношения В1/В2, 18-ОНВ1/18ОНВ2, В/А, В/Ф и 18ОНВ/Ф у больных с АПА при сравнении данных показателей у больных с ИГА (табл. 2).

Таблица 1

Стандартные тесты лабораторной диагностики первичного гиперальдостеронизма

Показатель	Me/LQ-UQ	
	Пациенты с альдостеронпродуцирующей аденомой (n=17)	Пациенты с идиопатическим гиперальдостеронизмом (n=9)
Альдостерон, пг/мл	656/330-879	570/317-686
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,21/0,1-0,6	1,2/0,2-2,8
Ренин, пг/мл	2,0/0,5-4,1	2,5/0,5-5,0
Альдостерон через 3 часа ходьбы, пг/мл	268/108-417	828/120-1610
Альдостерон после пробы с физиологическим раствором, пг/мл	281/105-492*	40/20-60
Альдостерон/кортизол-1 (КАП/К-1)	3,4/1,7-6,2	3,3/2,2-4,5
Альдостерон/кортизол-2 (КАП/К-2)	0,6/0,2-1,2	1,9/1,4-3,5
КАП/К-1 на КАП/К-2	4,8/2,9-6,0*	1,1/0,9-1,6

* $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с данными пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом. 1 – надпочечниковая вена со стороны большего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола; 2 – надпочечниковая вена со стороны меньшего уровня альдостерона, скорректированного по уровню кортизола.

/11-дегидрокортикостерон более чем в 3 раза, кортикостерон/кортизол более чем в 2 раза и 18-гидрокортикостерона/кортизол более чем в 1,5 раза в крови надпочечниковой вены с гиперсекрецией альдостерона в сравнении с уровнями аналогичных показателей в крови противоположной надпочечниковой вены у больных с альдостеромой.

4. Для больных с идиопатическим гиперальдостеронизмом установлены соотношения между уровнями кортикостерона в надпочечниковых венах менее 2,5, 11-дезоксикортикостерона – менее 1,4, 18-гидрокортикостерона – менее 0,4.

Литература:

1. Панькин, В.И. Гиперальдостеронизм: определение, этиология, классификация, клинические признаки и синдромы, диагностика, лечение [Электронный ресурс] / В.И. Панькин // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 39. – № 7. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/23012> (дата обращения: 02.06.2013).

2. Hannemann, A. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies / A. Hannemann, M. Bidlingmaier, N. Friedrich, J. Manolopoulou, A. Spyroglou, H. Volzke, F. Beuschlein, J. Seissler, R. Rettig, S.B. Felix, R. Biffar, A. Doring, C. Meisinger, A. Peters, H.E. Wichmann, M. Nauck, H. Wallaschofski, M. Reincke // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167. – P. 7–15.

3. Mulatero, P. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents / P. Mulatero, M. Stowasser, K.C. Loh, C.E. Fardella, R.D. Gordon, L. Mosso, C.E. Gomez-Sanches, F. Veglio, W.F. Young // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – № 3. – P. 1045–1050.

4. Rossi, G.P. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients / G.P. Rossi, G. Bernini, C. Caliumi, G. Desideri, B. Fabris, C. Ferri, C. Ganzaroli, G. Giacchetti, C. Letizia, M. Maccario, F. Mallamaci, M. Mannelli, M.J. Mattarello, A. Moretti, G. Palumbo, G. Parenti, E. Porteri, A. Semplicini, D. Rizzoni, E. Rossi, M. Boscaro, A.C. Pessina, F. Mantero // *J. Amm. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2293–2300.

5. Funder, J.W. Primary aldosteronism and low-renin hypertension: a continuum? / J.W. Funder // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 48. – P. 1625–1627.

6. Vonend, O. Adrenal venous sampling. Evaluation of the German Conn's registry / O. Vonend, N. Ockenfels, X. Gao, B. Allolio, K. Lang, K. Mai, I. Quack, A. Saleh, C. Degenhart, J. Seufert, L. Seiler, F. Beuschlein, M. Quinkler, P. Padrabsky, M. Bidlingmaier, R. Lorenz, M. Reincke, L.C. Rump // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 990–995.

7. Young, W.F. Primary aldosteronism - one picture is not worth a thousand words / W.F. Young // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – № 5. – P. 357–358.

8. Mulatero, P. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes / P. Mulatero, C. Bertello, D. Rossato, G. Mengozzi, A. Milan, C. Garrone, G. Giraudo, G. Passarino, D. Garabello, A. Verhovez, F. Rabbia, F. Veglio // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – № 4. – P. 1366–1371.

9. Rossi, G.P. The adrenal vein sampling international study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism / G.P. Rossi, M. Barisa, B. Allolio, R.J. Auchus, L. Amar, D. Cohen, C. Degenhart, J. Deinum, E. Fischer, R. Gordon, R. Kickuth, G. Kline, A. Lacroix, S. Magill, D. Miotto, M. Naruse, T. Nishikawa, M. Omura, E. Pimenta, P.F. Plouin, M. Quinkler, M. Reincke, E. Rossi, L.C. Rump, F. Satoh, L.S. Kool, T.M. Seccia, M. Stowasser, A. Tanabe, S. Trerotola, O. Vonend, J. Widimsky, K.D. Wu, V.C. Wu, A.C. Pessina // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 5. – P. 1606–1614.

10. Funder, J.W. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline / J.W. Funder, R.M. Carey, C. Fardella, C.E. Gomez-Sanches, F. Mantero, M. Stowasser, W.F. Young, V.M. Montori // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. 3266–3281.

11. Satoh, F. Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: significance of adrenal venous sampling / F. Satoh, T. Abe, M. Tanemoto, M. Nakamura, M. Abe, A. Uruno, R. Morimoto, A. Sato, K. Takase, S. Ishidoya, Y. Arai, T. Suzuki, H. Sasano, T. Ishibashi, S. Ito // *Hypertens. Res.* – 2007. – Vol. 30. – № 11. – P. 1083–1095.

12. Stowasser, M. Update in primary aldosteronism / M. Stowasser // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94. – N. 10. – P. 3623–3630.

13. Funder, J.W. Primary aldosteronism: clinical lateralization and costs / J.W. Funder // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – № 10. – P. 3450–3452.

14. Auchus, R.J. Measurement of 18-hydroxycorticosterone during adrenal vein sampling for primary aldosteronism / R.J. Auchus, D.W. Chandler, S. Singeetham, N. Chokshi, F.E. Nwariaku, B.L. Dolmatch, S.A. Holt, F.H. Wians, S.C. Josephs, C.K. Trimmer, J. Lopera, W. Vongpatanasin, S.D. Nesbitt, D. Leonard, R.G. Victor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – № 7. – P. 2648–2651.

15. Великанова, Л.И. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов. Учебное пособие / Л.И. Великанова. – СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМА им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2013. – 27 с.

Д.В. Реброва

Тел.: +79112392209

E-mail: endocrinology@list.ru

Реброва Д.В., Шафигуллина З.Р., Лисицын А.А., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Обедкова Е.В., Асадулаев Ш.М. Критерии латерализации при селективном заборе крови из надпочечниковых вен у больных с первичным гиперальдостеронизмом по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 34–39.

LATERALIZATION CRITERIA IN ADRENAL VEIN SAMPLING IN PATIENS WITH PRIMARY ALDOSTERONISM BY HIGH EFFECTIVE LIQUID CHROMATOGRAPHY

D.V. Rebrova, Z.R. Shafigullina, A.A. Lisitsin, L.I. Velikanova, N.V. Vorokhobina, E.V. Obedkova, S.M. Asadulaev
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Analysis of the use of adrenal vein sampling for differential diagnosis of the main forms of primary aldosteronism is presented in the article. Coefficient of lateralization was specified by high effective liquid chromatography of blood corticosteroids. This data is useful for differential diagnosis of the main forms of primary aldosteronism in the cases with boundary values of coefficient of lateralization.

Key words: primary aldosteronism, low-renin hypertension, adrenal vein sampling, high effective liquid chromatography.

Authors

D.V. Rebrova

Tel.: +79312082392

E-mail: endocrinology@list.ru

Rebrova D.V., Shafigullina Z.R., Lisitsin A.A., Velikanova L.I., Vorokhobina N.V., Obedkova E.V., Asadulaev S.M. Lateralization criteria in adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism by high effective liquid chromatography // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 34–39.

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ЖЕНЩИН С ДИФFUЗНО-УЗЛОВЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

В.А. Громова, Н.В. Ворохобина, О.Ф. Малыгина, А.В. Кузнецова

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты обследования 61 женщины перименопаузального и постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом, которые в течение 12 месяцев получали лечение низкодозированным комбинированным эстроген-гестагенным препаратом, в состав которого входит 1 мг 17- β эстрадиола и 2 мг дроспиренона. Изучалось влияние заместительной гормональной терапии на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз, липидный профиль, гипофизарно-яичниковую систему, тиреодный статус.

Был сделан вывод, что применение низкодозированной эстроген-гестагенной терапии не ухудшает течение диффузно-узлового нетоксического зоба и аутоиммунного тиреоидита, не приводит к изменению доз тиреодных препаратов при гипотиреозе и может быть рекомендовано для лечения климактерического синдрома у женщин в перименопаузе и постменопаузе.

Ключевые слова: перименопауза, постменопауза, климактерий, заместительная гормональная терапия, гипотиреоз, диффузно-узловой нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит.

Введение

Достаточно часто у женщин в раннем постменопаузальном периоде как при физиологическом, так и при патологическом течении климактерия, выявляется патология щитовидной железы [1, 2]. В результате гормональной перестройки организма происходит функциональное перенапряжение в системе адаптации, и в условиях йодного дефицита может возникнуть пониженная продукция гормонов щитовидной железы. В результате этого процесса потребность в трийодтиронине и тироксине увеличивается, активизируется выработка тиреотропного гормона, что в свою очередь приводит к пролиферации тиреоцитов с последующим формированием зоба, нередко сопровождающегося различными нарушениями функции щитовидной железы [3, 4]. У женщин постменопаузального периода чаще всего встречается гипотиреоз, который маскирует симптомы менопаузы и может приводить к дислипидемии, гиперхолестеринемии и увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6, 7, 8, 9].

Имеются экспериментальные данные о стимулирующем влиянии эстрогенов на щитовидную железу путем воздействия на α - и β -рецепторы, находящиеся на поверхности тиреоцитов [10, 11]. В ряде исследований показано, что эстрогены могут снижать секрецию тиреотропного гормона за счет прямого влияния на тиреотрофы гипофиза [12]. Известно, что синтетические аналоги половых гормонов, входящие в состав комбинированных эстроген-гестагенных пре-

паратов, могут вызывать увеличение размеров щитовидной железы [13].

Цель исследования: изучить влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на течение диффузно-узлового нетоксического зоба и аутоиммунного тиреоидита у женщин в перименопаузе и постменопаузе.

Материалы и методы

В исследование были включены 61 женщины с диффузно-узловым нетоксическим зобом (ДУНЗ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в пери- и постменопаузе. Возраст обследованных женщин колебался от 45 до 57 лет и в среднем составлял $52,64 \pm 0,44$ год. У 21 женщины с АИТ в анамнезе имелся гипотиреоз, который до начала применения ЗГТ был компенсирован тироксином в суточной дозе от 50 мкг до 100 мкг. Наступление менопаузы определялось ретроспективно и приходилось на возраст от 41 до 56 лет, средний возраст составлял $50,32 \pm 0,42$ год. Длительность менопаузального периода колебалась от 1 до 4 лет и в среднем составляла $2,32 \pm 0,09$ год. В качестве ЗГТ был использован низкодозированный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 2 мг дроспиренона и 1 мг 17-эстрадиола, в постоянном режиме в течение 12 мес. Обследование женщин проводили до назначения и после проведенного лечения. Контрольную группу составили 40 женщин в пери- и постменопаузе без патологии щитовидной железы, не получавших ЗГТ.

Степень тяжести климактерического синдрома определяли путем расчета менопаузального индекса Куппермана в модификации В.И. Кулакова (модифицированный менопаузальный индекс – ММИ). Для оценки степени ожирения проводили расчет индекса массы тела (ИМТ) и расчет отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ). Определение в сыворотке крови уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Э2), прогестерона (Пг), тестостерона (Т), пролактина (Прл), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли с использованием иммуноферментного и радиомунологического анализа с помощью стандартных тест-наборов фирмы «DRG Instruments» и «Immunotech» (Германия). Измерение общего холестерина (ОбщХс), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХсЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВ) выполнялось ферментативным колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Hitachi – 902». На коагулометре компании «Bio Metrix» определяли показатели коагуляционного звена гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III, протеин С, нормализованное международное отношение (МНО). Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали по агрегационной способности тромбоцитов в цельной крови *in vitro*, индуцированной АДФ (5мкМ, 2,5мкМ, 10мкМ) и АДФ с адреналином при помощи импедансного способа на импедансном агрегометре «АИ – 300» (Санкт-Петербург). Всем пациенткам были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, малого таза, маммография молочных желез, осмотр гинеколога, цитологическое исследование мазков для исключения противопоказаний к назначению ЗГТ.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета STATISTIKA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Статистически значимые различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У женщин с ДУНЗ и АИТ, в пери- и постменопаузе наблюдались проявления патологического климактерия преимущественно умеренной (70,49%) и тяжелой степеней выраженности (27,87%). В контрольной группе отмечалось преобладание симптомов климактерия умеренной степени выраженности (75%), тяжелые и легкие проявления регистрировались в меньшей степени (12,5%). Через 12 месяцев приема препаратов ЗГТ у 80% пациенток основной группы определялось уменьшение приливов, чувства жара, потливости, частоты сердечных сокращений в покое, плохой переносимости высокой температуры, улучшение настроения, нормализация сна, исчезновение раздражительности и плаксивости, что было подтверждено снижением величины ММИ (табл. 1.).

У женщин с ДУНЗ и АИТ до назначения ЗГТ средний ИМТ составлял $30,01 \pm 1,56$ кг/м², соотношение ОТ/ОБ – $0,86 \pm 0,01$, что не отличалось от соответствующих показателей у женщин контрольной группы: ИМТ – $30,53 \pm 1,17$ кг/м², ОТ/ОБ – $0,83 \pm 0,02$. Лечение пациенток основной группы препаратами ЗГТ не отразилось на величине ИМТ – $29,53 \pm 0,5$ кг/м² и соотношении ОТ/ОБ – $0,88 \pm 0,5$.

Исходно уровни гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин основной группы существенно не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе. У всех обследованных пациенток уровни ЛГ и ФСГ в сыво-

Таблица 1

Проявления климактерических расстройств у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Симптомы	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
Нейровегетативные	$32,56 \pm 0,85$	$10,82 \pm 0,37^{***}$	$30,15 \pm 1,08$
Метаболические	$8,16 \pm 0,21$	$4,72 \pm 0,16^{***}$	$8,28 \pm 0,39$
Психоэмоциональные	$10,3 \pm 0,26$	$5,59 \pm 0,14^{***}$	$6,85 \pm 0,26$
ММИ, баллы	$51,25 \pm 1,03$	$21,2 \pm 0,47^{***}$	$45,2 \pm 1,55$

Примечание: $***p < 0,001$.

ротке крови превышали нормальные величины в 2-3 раза, а содержание Э2 было в несколько раз ниже референсных значений. У женщин с ДУНЗ и АИТ, получавших в течение 12 месяцев низкодозированные эстроген-гестагенные препараты, выявлено достоверное снижение содержания уровня ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$), а также увеличение уровня Э2 и Пг ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Уровень Т и Прл через 12 мес. приема препаратов ЗГТ достоверно не изменился (табл. 2).

У женщин с ДУНЗ и АИТ исходный уровень свТ4, свТ3 и ТТГ в сыворотке крови достоверно не отличался от аналогичных показателей у пациенток контрольной группы. Через 12 месяцев приема комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у женщин основной группы было выявлено статистически значимое увеличение уровней свТ3 ($p < 0,01$) и свТ4 ($p < 0,001$), в то время как уровень ТТГ существенно не изменился. Ни у одной из пациенток с гипотиреозом, получающих лечение препаратами L-тироксина, показаний к изменению доз препарата не было (табл. 3).

Исходные показатели липидного спектра сыворотки крови у женщин с ДУНЗ и АИТ не отличались от аналогичных показателей у женщин контрольной группы. Через 12 меся-

цев лечения препаратами ЗГТ отмечено достоверное снижение уровня ОбщХс ($p < 0,001$), ХсЛПНП ($p < 0,001$) и КА ($p < 0,05$), в то время как уровень ХсЛПВП, ХсЛПОНП и ТГ существенно не изменился (табл. 4).

Показатели свертывающей системы крови у женщин основной и контрольной групп соответствовали физиологической норме. Через 12 месяцев приема препаратов ЗГТ в основной группе из всех изученных показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза достоверных изменений и, как следствие, усиления агрегационно-адгезивных свойств крови получено не было (табл. 5, 6).

Через 12 месяцев приема низкодозированных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у пациенток основной группы наблюдалось уменьшение проявлений климактерического синдрома, исчезновение или снижение частоты приливов, что подтверждалось уменьшением содержания ЛГ и ФСГ, а также увеличением содержания Э2 и Пг в сыворотке крови. Преобладание умеренных и тяжелых проявлений климактерического синдрома у женщин с ДУНЗ и АИТ, вероятно, связано со снижением адаптационных резервов организма [14].

Таблица 2

Гормональные показатели системы гипофиз-яичники в сыворотке крови у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Гормональные показатели	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
ФСГ (МЕ/мл)	53,94±1,84	19,17±1,25***	49,8±2,52
ЛГ (МЕ/мл)	26,96±1,61	11,83±0,67 ***	25,9±1,87
Э2 (пг/мл)	28,46±1,85	109,45±2,41***	20,6±1,56
Пг (нмоль/л)	1,35±0,15	1,97±0,17 ***	0,83±0,11
Т (нмоль/л)	1,17±0,1	0,74±0,07	0,78±0,08
Прл (мМЕ/мл)	206,76±9,33	210,82±9,5	218,1±11,66

Примечание: *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели функционального состояния щитовидной железы у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Гормоны	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
св Т3	4,7±0,09	5,2±0,09 **	4,79±0,17
св Т4	15,78±0,24	16,93±0,2 ***	15,25±0,35
ТТГ	1,89±0,13	2,1±0,12	1,85±0,14

Примечание: *** – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$.

Таблица 4

Показатели липидного спектра сыворотки у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Параметры	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
Общий Хс (ммоль/л)	5,91±0,09	5,45±0,08 ***	6,15±0,14
ТГ (ммоль/л)	1,17±0,06	1,31±0,06	1,21±0,1
ХсЛПНП (ммоль/л)	3,81±0,08	3,35±0,08	3,92±0,14
ХсЛПОНП (ммоль/л)	0,55±0,03	0,53±0,04 ***	0,57±0,06
ХсЛПВП (ммоль/л)	1,52±0,05	1,61±0,04	1,58±0,05
КА	3,03±0,1	2,83±0,09 *	3,15±0,13

Примечание. * p< 0,05, *** p< 0,001

Таблица 5

Показатели коагуляционного звена гемостаза у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Параметры	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
ПТИ (%)	98,11±1,85	99,64±1,92	103,14±1,64
МНО	1,02±0,02	1,05±0,02	1,04±0,02
АПТВ (сек)	29,86±0,44	28,95±0,34	29,73±0,55
Антитромбин III (%)	113,38±2,57	106±2,35	111,85±2,64
Фибриноген (г/л)	3,6±0,1	3,71±0,08	3,68±0,11
Протеин С	108,49±2,14	103,32±2,08	106,88±2,61

Таблица 6

Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения

Показатели	Основная группа, n=61		Контрольная группа, n=40
	Исходное состояние	После лечения	
Спонтанная агрегация с РА	1,41±0,05	1,49±0,06	1,43±0,05
Агрегация тромбоцитов:			
с АДФ 5	9,78±0,21	10,34±0,22	9,64±0,41
с АДФ 1,25	9,76±0,32	10,02±0,26	9,71±0,4
с адреналином	9,61±0,26	9,51±0,24	9,57±0,37
Время наступления макс. агрегации	28,39±0,6	28,69±0,64	27,83±0,63

Применение ЗГТ существенно не отразилось на величине ИМТ и соотношении ОТ/ОБ.

Через 12 месяцев применения препаратов ЗГТ наблюдалось увеличение содержания свТ4 и свТ3 при сохраненном уровне ТТГ в сыворотке крови, что подтверждается исследованиями других авторов [3, 9, 15, 16, 17]. В ряде исследо-

ваний показано, что использование препаратов ЗГТ нередко способствует повышению доз препаратов тироксина у пациенток с гипотиреозом вследствие влияния эстрогенов на печеночный клиренс тиреоидных гормонов и усиления синтеза тироксинсвязывающего глобулина [18, 15, 17, 7]. В нашем исследовании не наблюдалось

ни одного случая повышения доз тироксина у женщин с АИТ, получавших на протяжении 12 месяцев комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Благоприятное влияние ЗГТ на липидный профиль было подтверждено достоверным снижением уровней ОбщХс и ХсЛПНП и, как следствие, снижением КА, что соответствует данным других авторов [1, 19, 16, 20]. Уровень ТГ в сыворотке крови существенно не изменялся. Это может быть связано с прогестагенным компонентом препарата (дроспиренон), который препятствует приросту ТГ и не влияет на эстрогензависимое изменение фракций липопротеидов [14, 21].

Известно, что использование ЗГТ является фактором риска развития тромбозов, что связывают с эстрогенным компонентом комбинированных препаратов. Большинство исследователей отмечают уменьшение концентраций протеина С и антитромбина III и повышение некоторых прокоагулянтов на фоне применения ЗГТ [22, 23]. После 12 месяцев применения низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов у женщин с ДУНЗ и АИТ показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза не изменились.

Таким образом, полученные результаты обосновывают безопасность применения низкодозированных комбинированных эстроген-гестагенных препаратов у женщин с ДУНЗ и АИТ в пери- и постменопаузе.

Выводы

У женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом в перименопаузе и постменопаузе отмечается преобладание среднетяжелых и тяжелых форм течения климактерического синдрома.

Прием низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов в течение 12 месяцев не вызывает изменения показателей свертывающей системы крови, липидного обмена, не влияет на ИМТ и отношение ОТ/ОБ у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом.

У женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом прием низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов в течение 12 месяцев не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, не вызывает увеличения потребности в препаратах тироксина при компенсированном гипотиреозе.

Литература

1. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник – М.: Изд-во «Литера», 2009. – С.848.
2. Калашникова, М.Ф., Кахтуря, Ю.Б., Мельниченко, Г.А. Особенности пери и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями // Ж. Проблемы репродукции. – 2003. – №1. – С. 44–51
3. Зайдиева, Я.З. Гормонопрофилактика метаболических нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1997. – С. 36.
4. Гринева, Е.Н. Дифференциальная диагностика узлового зоба // Матер. II Рос. Тиреоидол. Конгр. – М., 2002. – С.99.
5. Hollowell, J., Staehling, N.W., Flanders, W.D. et al. Serum, TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–499.
6. Mendelsohn, M.E. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system 2005 update//In: 12 th World Congress. Human reproduction/ Ed. A.R. Genazzani/ Venice – 2005. – P. 105–104.
7. Schindler, A.E. Thyroid function and postmenopause. // Gynecological Endocrinology. – 2003. – Vol. 17, № 1 – P. 79–85.
8. Hulley, S., Furberg, C., Barret-Connor, E. et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin replacement Study follow-up (HERS II)// JAMA. – 2002. – Vol. 288. №1 – P. 58-66.
9. Ушкалова, С.Г. Климактерические расстройства у женщин в постменопаузе с гипофункцией щитовидной железы и их гормональная коррекция: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – С. 12-13.
10. Estrogen promotes growth of human Thyroid tumor cells by different molecular mechanisms / D. Manole [et al.] // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, N 3. – P. 1072–1077.
11. Banu, K. S. Testosterone and estradiol have specific differential modulatory effect on the proliferation of human thyroid papillary and follicular carcinoma cell lines independent of TSH action / K.S. Banu, P. Govindarajulu, M.M. Aruldas // Endocr. Pathol. – 2001. – Vol. 12, N 3. – P. 315–327.
12. Candanedo-Gonzalez, F.A. Postmenopause is associated with recurrence of differentiated papillary thyroid carcinoma / F.A. Candanedo-Gonzalez, A. Gamboa-Dominguez // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 69, N 1. – P. 209- 213.

13. Santin, A.P. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation / A.P. Santin, T.W. Furlanetto // J. Thyroid Research. – 2011. – 875125. doi: 10.4061/2011/875125.

14. Вихляева, Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни/ М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 58–59. – С. 110–111.

15. Venecia, H., Ropelato, M.G., Rosales, M., Mesch V., Siseles N., et al. Thyroid profile modifications during oral hormone replacement therapy in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. – 1998 – Jun. V. 12(3). – P. 179–84. Argentina.

16. Bissonnette, F., Lussier-Cacan, S., Fugere P., Berube S. Metabolic effect of two hormonal preparations in postmenopausal women. Maturitas. – 1997 Jul. – V. 27(3). – P. 275–84. Canada.

17. Erel, C.T., Gezer, A., Senturk, L.M., Somunkiran A., Kaleli S., Seyisoglu H. Effect of different hormonal therapies on thyroid function in surgical menopause: short-term results. J. Reprod Med. – 2007. – V.52. – №12. – P. 1079–84.

18. Utian, W.H., Shoupe, D., Bachmann, G., et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy

with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril. – 2001. – V. 75. – P. 1065–79.

19. Riibig, A. Drospirenone: a new cardiovascular-active progestin with antialdosterone and antiandrogenic properties. // Climacteric. – 2003. – V. 6. – №3. – 49–54.

20. Oelkers, W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties a short review. // Molec. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 2. – P.255–261.

21. Godsland, IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, an apolipoprotein (a concentration: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril – 2001. – Vol. 75(5). – P. 898–915.

22. Руководство по климактерию/ Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник М.: МИА – 2001. – С.685.

23. J.D., Gordon M., Johnston M., et al. The effect of hormone replacement therapy on trombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C, prospective cohort study and review of literature// Tromb. Res. – 2000. – Vol. 99. – P. 25–34.

В.А. Громова

Тел.: +7 9112549047

E-mail: vikag@inbox.ru

Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В. Применение низкодозированных форм эстроген-гестагенных препаратов у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 40–45.

EFFICIENCY OF THE LOW-DOSE FORMS ESTROGEN-GESTAGEN DRUG TREATMENT TO WOMEN WITH COMPENSATED HYPOTHYROIDISM AND EUTHYROIDISM

V.A. Gromova, N.V. Vorokhobina, O.F. Malygina, A.V. Kuznetsova

SBEI HPE «North-Western State Medical University named after I.I. Metschnikov of Ministry of Health of Russian Federation», Saint-Petersburg, Russia

The article presents research results of 61 perimenopausal and postmenopausal women with diffuse nodular nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis, who in the 12 months received treatment low-dose combined estrogen-progestin drug, which includes a 1 mg 17-estradiol and 2 mg drospirenone. The effect of hormone replacement therapy on coagulation and platelet hemostasis, lipid profile, pituitary-ovarian system, thyroid status were studied. Using of low-dose estrogen-progestin therapy does not worsen diffuse nodular nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis flow, does not change the dose of thyroid medications and may be recommended for the treatment of menopausal symptoms in women with thyroid disease.

Keywords: postmenopausal, menopause, climacteric, hormone replacement therapy, hypothyroidism, diffuse nodular nontoxic goiter, autoimmune thyroiditis.

Authors

Gromova V.A.

Tel.: +7 9112549047

E-mail: vikag@inbox.ru

Gromova V.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F., Kuznetsova A.V. Efficiency of the low-dose forms estrogen-gestagen drug treatment to women with compensated hypothyroidism and euthyroidism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 40–45.

УДК:

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НИЖНЕЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Б. Радха, С.А. Сайганов, Т.Ю. Громыко

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования было уточнение механизмов развития фибрилляции предсердий и оценка функции левого предсердия после восстановления синусового ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) нижней стенки левого желудочка.

Материалы и методы: В исследование были включены 53 пациента с ИМ нижней локализации. Больные были распределены в 2 группы. Первую составили 33 человека с приступами фибрилляции предсердий (ФП), во вторую вошли 20 человек группы контроля без аритмии. Всем было выполнено чрескожное вмешательство в первые 24 часа. У больных оценивали время и продолжительность приступов, размеры камер сердца и время восстановления функции левого предсердия (ЛП).

Результаты: ФП у больных с ИМ нижней локализации появлялась в ранние сроки заболевания (в 91% случаев в первые сутки), была непродолжительной и часто прекращалась спонтанно в течение 1 часа (у 11 человек). Значимых нарушений гемодинамики во время приступов не наблюдалось. Существенных различий в размерах камер сердца и сократимости левого желудочка у больных с ФП и без аритмии выявлено не было. ФП в большинстве случаев развивалась у больных без левожелудочковой недостаточности (у 27 человек; 82%). При этом проксимальная окклюзия правой коронарной артерии чаще наблюдалась у больных с ФП, чем в контрольной группе (у 17 против 2; $p < 0,001$). Примерно у половины (16 больных) с ФП перед появлением аритмии регистрировали предсердную брадисистолию (менее 50 в 1 мин) на фоне острой дисфункции синусового узла.

После восстановления синусового ритма механическая функция ЛП отсутствовала только у 4 человек с левожелудочковой недостаточностью. Эффективной систола ЛП становилась только через 7 суток после реверсии на синусовый ритм. Редкое появление механической дисфункции ЛП после прекращения аритмии свидетельствует о низкой вероятности тромбообразования и эмболий большого круга кровообращения.

При ИМ нижней локализации к основным причинам появления ФП можно отнести острую ишемию предсердий при окклюзии правой коронарной артерии выше ветвей, питающих предсердия. Брадисистолия предсердий на фоне дисфункции синусового узла часто способствует развитию ФП, как замещающего предсердного ритма (развитие острого синдрома тахи-брадикардии). При нижнем ИМ проявление приступов ФП редко сопровождается гемодинамическими нарушениями, а риск тромбоэмболий большого круга после реверсии на синусовый ритм невелик.

Ключевые слова: фибрилляция предсердия, инфаркт миокарда, кардиоверсия.

Введение

По литературным данным фибрилляция предсердий (ФП) осложняет течение инфаркта миокарда (ИМ) примерно в 12–13% случаев заболевания [1]. Появление аритмии связано с ухудшением ближайшего и отдаленного прогнозов. Тахисистолия желудочков, часто сопутствующая ФП, способствует расширению зоны инфаркта и усугубляет гемодинамические нарушения.

Среди основных причин развития ФП при ИМ выделяют две основных. К первой относят повышение гемодинамической нагрузки на левое предсердие при развитии острой левожелудочковой недостаточности [2, 3, 4, 5, 6]. Субстратом появления ФП при этом служит острое ремоделирование левого предсердия с изме-

нением его электрофизиологических свойств. Второй считают острую ишемию миокарда предсердий при окклюзии коронарных артерий выше места отхождения артерий, питающих предсердия [4, 7, 8].

На фоне инфаркта миокарда нижней локализации ФП зачастую появляется у больных без острой левожелудочковой недостаточности. Маловероятно, что у этой категории больных триггерами аритмии служат острое электрическое и структурное ремоделирование левого предсердия. Вероятно, основу патологических процессов, лежащих в основе пусковых механизмов фибрилляции, составляют изменения в правом предсердии.

Цель исследования заключалась в уточнении механизмов развития фибрилляции пред-

сердий и оценке функции левого предсердия после восстановления синусового ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» г. Санкт-Петербурга. Протокол исследования был одобрен локальными этическими комитетами СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» и ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

К критериям включения относили наличие у больных ИМ нижней локализации пароксизмов фибрилляции предсердий в острую стадию заболевания, фракцию выброса (ФВ) левого желудочка 40% и более. Критериями исключения были наличие у больных значимой клапанной патологии, фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, развитие ФП до начала клинических проявлений инфаркта миокарда, анамнез персистирующей и постоянной формы ФП. Контрольную группу составили аналогичные пациенты без приступов фибрилляции.

Всем исследуемым в течение 24 часов от момента начала симптомов заболевания было проведено чрескожное вмешательство (ЧКВ) с выполнением коронарной баллонной ангиопластики со стентированием инфарктсвязанной артерии.

В исследование были включены 53 пациента с ИМ нижней локализации, которые были распределены в две группы. В первую вошли 33 пациента (21 мужчина и 12 женщин), средний возраст 66 ± 11 , с пароксизмами ФП. Вторую группу составили 20 человек – 16 мужчин и 4 женщины без ФП. Средний возраст пациентов 2 группы составил 60 ± 13 лет. За исключением числа пациентов с сахарным диабетом, среди больных с ФП их было больше, анамнестические данные и возраст между пациентами двух групп не различались (таблица 1).

В ходе исследования оценивали время возникновения приступов фибрилляции предсердий, их продолжительность, а также условия прекращения. Во время приступов оценивали частоту желудочковых сокращений, клиническое состояние больных (класс сердечной недостаточности по Killip и наличие других осложнений ИМ).

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

	НИМ без ФП	НИМ с ФП	p
Пол			
мужчины	16	21	0,2
женщины	4	12	
Возраст, лет	60 ± 13	66 ± 11	0,06
Артериальная гипертензия	20	33	-
Анамнез ИБС	20	30	0,3
Анамнез ХСН	16	25	0,3
Тиреотоксикоз	2	1	0,5
СД	4	18	0,02

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет.

Больным проводился круглосуточный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ). Анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) на синусовом ритме до и после купирования пароксизма ФП, частоту желудочковых ответов во время аритмии.

При устойчивых приступах аритмии выполняли медикаментозную или электрическую кардиоверсию.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли в первые сутки после восстановления синусового ритма, а также на 3-й, 7-й и 15-й дни. Во время исследования в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси измеряли размеры левых камер сердца: конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖд), конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖс), переднезадний размер левого предсердия в систолу (ЛПс). При двухмерной эхокардиографии определяли объем левого предсердия в систолу (VЛПс), индекс локальной сократимости (ИЛС) миокарда. Фракцию выброса ЛЖ в В-режиме рассчитывали методом Симпсона. Восстановление функции левого предсердия оценивали по доплерограмме трансмитрального диастолического потока. Используя импульсную доплерографию, измеряли пики раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения желудочков, отношение Е/А и время замедления пика Е (Т_{дес}). О восстановлении систолы левого предсердия судили по появлению на фоне синусового ритма пика А. Условно эффективной систолу ЛП считали при скорости кровотока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ больше 0,5 метра в секунду (м/с).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 8. Для количественных параметров были рассчитаны среднее значение и его стандартное отклонение $M \pm SD$. Качественные показатели представлены в виде абсолютного и относительного числа наблюдений. Для сравнения количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента, для качественных показателей использовался χ^2 – тест, точный метод Фишера. Уровнем статической значимости различий было принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате анализа данных исследования установлено, что у больных с нижней локализацией ИМ фибрилляция предсердий появляется в ранние сроки заболевания. Так, у 29 человек приступ развился в течение первых 24 часов с момента начала заболевания. Лишь у 4 пациентов аритмия появлялась на вторые сутки заболевания.

Анализ ритма перед приступами показал, что ФП часто развивалась на фоне брадикардии. При средней частоте синусового ритма 51 ± 7 импульсов в мин (в пределах от 35 до 80) у 16 пациентов (48,5%) появление приступов было связано с синусовой брадисистолией предсердий, обусловленной дисфункцией синусового узла. У 10 больных наблюдали синусовую брадикардию с частотой от 38 до 48 в минуту. В двух случаях старт аритмии был на фоне замещающего предсердного ритма 40 и 45 в минуту соответственно. У пациентов больных на фоне асистолии предсердий регистрировали замещающий идиовентрикулярный ритм, либо ритм атриовентрикулярного (АВ) соединения с частотой от 42 до 35 в 1 мин.

Во время приступов фибрилляции на фоне ИМ нижней локализации средняя частота желудочкового ритма составила 120 ± 22 в 1 мин. Тахисистолия более 90 в минуту присутствовала у 10 больных, у остальных 23 человек ФП протекала с нормосистолией или брадисистолией желудочков. Развитие синдрома Фредерика регистрировали у 4-х больных, причем, в 2-х случаях у больных с бинодальной блокадой: замещающий предсердный ритм на фоне АВ блокады II ст. 2 типа. Во всех случаях брадисистолия желудочков на фоне синдрома Фредерика сопровождалась артериальной гипотензией, что требовало экстренного проведения временной эндокардиальной электрокардиостимуляции.

Приступы ФП в обследованной группе пациентов были непродолжительные и часто прекращались спонтанно. У 11 пациентов аритмия продолжалась менее часа со спонтанной реверсией на синусовый ритм. У остальных больных первой группы синусовый ритм был восстановлен в первые 24 часа при помощи кардиоверсии. Медикаментозную кардиоверсию применяли у 18 человек, к электрической прибегали у 4 больных.

На фоне ИМ нижней локализации приступы ФП протекали без значимых нарушений гемодинамики. У большинства больных с приступами ФП значимых явлений СН не наблюдалось: I класс сердечной недостаточности по Killip был у 27 человек. Умеренные явления СН, соответствующие II классу, присутствовали у пяти пациентов. Отек легких (Killip III) осложнял течение заболевания у одного больного. Случаев кардиогенного шока (Killip IV) в этой группе зарегистрировано не было (таблица 2). Парадоксально, но у пациентов без ФП нарушения гемодинамики встречались чаще. Отек легких осложнял течение у 6 пациентов, умеренные явления СН (II класс по Killip) присутствовали у 11 человек, а I класс по Killip был только у 3 ($p < 0,0001$ для общей взаимосвязи).

Таблица 2

Распределение пациентов по функциональному классу СН по Killip

	I	II	III	IV
ИМ без ФП	3	11	6	0
ИМ с ФП	27	5	1	0

Примечания: ИМ без ФП – инфаркт миокарда без фибрилляции предсердий; ИМ с ФП – инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий.

Коронарографическое исследование выявило различия между группами в уровне поражения инфарктсвязанной артерии. У больных с приступами ФП чаще наблюдали проксимальную окклюзию. Так, среди больных первой группы проксимальная окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) присутствовала у 17 человек, у пациентов без фибрилляции предсердий проксимальное поражение ПКА было лишь у 2 пациентов ($p < 0,05$) (таблица 3). Характер изменений в других артериях (наличие значимых стенозов и хронических окклюзий) в обеих группах был примерно одинаковым, хотя у больных без ФП наблюдалась тенденция

к более частому поражению проксимальных и средних отделов передней нисходящей артерии, а у больных первой группы к поражению огибающей артерии (см. табл. 3). Следует отметить, что все случаи исходной синусовой брадикардии, предшествовавшие развитию ФП, регистрировались у пациентов с проксимальной окклюзией правой коронарной артерии.

При сравнении показателей ЭхоКГ достоверных различий между группами пациентов в размерах левых камер сердца и сократимости ЛЖ не выявлено (табл. 4).

Таблица 4
Сравнение показателей ЭхоКГ при ИМ с ФП и без ФП

Показатель	ИМ с ФП	ИМ без ФП	P
ФВ 1 день %	57±8.6	53±10.8	0.35
ФВ 3 день %	59±6.4	60±10.5	0.59
ФВ 15 день %	58±7.5	62±9.0	0.56
Размер ЛП 1 день	41±7.13	37±11.6	0.20
Размер ЛП 3 день	41±7.15	44±15.2	0.36
Размер ЛП 15 день	41±6.74	40±6.9	0.79
Объем ЛП 1 день	56±22.35	58±18.96	0.76
Объем ЛП 3 день	64±23.38	66±19.58	0.70
Объем ЛП 15 день	59±21.00	58±19.41	0.87
ИЛС	1.23±0.26	1.26±0.19	0.64

Примечания: ФВ – фракция выброса; ИЛС – индекс локальной сократимости; ЛП – левое предсердие.

При оценке функции левого предсердия отсутствие пика А на графическом отображении трансмитрального кровотока через сутки после восстановления устойчивого синусового ритма зафиксировано у 4 больных первой группы (12%). У всех этих пациентов наблюдали явление

левожелудочковой недостаточности. Синусовый ритм восстанавливался только после эклектической или медикаментозной кардиоверсии. Пик А у них появлялся только к третьим суткам заболевания, вместе с тем скорость кровотока в фазу позднего наполнения была менее 0,5 м/с на фоне отсутствия признаков легочной гипертензии, что свидетельствовало о неэффективной систоле ЛП. Скорость кровотока более 0,5 м/с у этих пациентов была зафиксирована через 7 дней после восстановления ритма. Таким образом, эффективная систола предсердий восстанавливалась только на 7-й день. У остальных пациентов в первый день синусового ритма систола предсердий восстанавливалась полностью.

Редкое появление признаков острой сердечной недостаточности и отсутствие различий в размерах камер сердца у больных с ФП и без аритмии свидетельствуют в пользу того, что нарушения гемодинамики и острая нагрузка на левое предсердие не являются главной причиной появления фибрилляции предсердий на фоне ИМ нижней локализации. Вместе с тем, проксимальное поражение правой коронарной артерии, чаще выявляемое у больных с ФП, свидетельствует в пользу ишемического генеза фибрилляции, поскольку тромботическая окклюзия происходит выше ветвей, питающих правое предсердие и часть левого [1]. При этом источником фибрилляции может быть не левое, а правое предсердие. Ранние сроки появления аритмии не противоречат этому положению, ведь пик электрической нестабильности миокарда при ишемическом поражении приходится на первые 24 часа заболевания.

У ряда включенных в исследование пациентов на появление фибрилляции наблюдали на фоне значимой брадикардии или вовсе на фоне

Таблица 3

Распределение пациентов по поражению коронарных артерий

	Тромботические окклюзии ПКА			стенозы/хр. окклюзии ПНА			Стенозы/хр. окклюзии ОА		
	П	С	Д	П	С	Д	П	С	Д
ОИМ с ПФП	17*	9	5	9	11	0	16	10	0
ОИМ без ПФП	2	14	2	10	6	0	6	6	0

Примечания: * - P<0,05 достоверность различий в появлении признака; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; П – проксимальная треть; С – средняя треть; Д – дистальная треть; ОИМ с ФП – острый инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий; ОИМ без ФП – острый инфаркт миокарда без фибрилляцией предсердий.

редких замещающих предсердных ритмов при отсутствии активности синусового узла. Известно, что длинные преавтоматические паузы в предсердиях способствуют появлению замещающих ритмов [9]. Так, у пациентов на фоне синдрома слабости синусового узла могут появляться ФП или предсердные тахикардии, что называют синдромом тахи-брадикардии [10]. Вполне вероятно, данный механизм возможен и при инфаркте миокарда в виде острого синдрома тахи-брадикардии. Вероятность возникновения ФП при предсердной брадисистолии при этом увеличивается за счет появления электрической нестабильности предсердного миокарда на фоне ишемии.

Исследования, проведенные у больных ИМ, показали значительное ухудшение состояния больных при развитии ФП [1, 2, 3]. Аритмия значительно отягощает течение острой сердечной недостаточности и способствует расширению зоны поражения с ухудшением прогноза заболевания [11]. Острым гемодинамическим нарушениям способствует тахисистолия желудочков, часто наблюдаемая при развитии ФП. Среди механизмов основными считают отсутствие гемодинамического вклада левого предсердия и короткую диастолу, способствующую ишемической дисфункции миокарда и расширению зоны инфаркта [1, 2].

По данным нашего исследования, на фоне инфаркта миокарда нижней локализации развитие ФП не всегда приводила к значимому ухудшению состояния больных. Отчасти это можно объяснить нечастым развитием тахисистолии желудочков. Превалирование нормо- и брадисистолии на фоне приступов, вероятно, происходит вследствие угнетения атриовентрикулярного (АВ) проведения. Причиной дисфункции АВ узла может быть не только ишемия на фоне проксимальной окклюзии ПКА, но и усиление вагусных влияний, часто сопутствующих ИМ нижней локализации [12]. Вторым фактором благоприятного течения ФП у пациентов данной категории служила короткая продолжительность аритмии либо со спонтанной реверсией на синусовый ритм, либо благодаря эффективной медикаментозной или электрической кардиоверсии.

К частым осложнениям ФП относят тромбоэмболии большого круга [13, 14]. Источник тромбообразования – левое предсердие. Чем дольше отсутствует механическая систола ЛП, тем выше риск тромбоэмболических осложнений. Часто отсутствие механической систолы ЛП наблю-

дается после восстановления синусового ритма, что повышает риск отдаленных эмболий. Короткая продолжительность приступов и редкое появление дисфункции ЛП после восстановления синусового ритма у обследованной категории пациентов (12%) свидетельствует о низком риске тромбоэмболий при развитии ФП на фоне ИМ нижней локализации. Особого внимания требуют только те пациенты, у которых ФП появлялась на фоне левожелудочковой недостаточности. Вероятно, повышенная гемодинамическая нагрузка на левое предсердие приводит к его острому ремоделированию, что создает условия для угнетения механической систолы ЛП после восстановления синусового ритма.

Выводы:

1. У больных с инфарктом миокарда нижней локализации наиболее частой причиной развития фибрилляции предсердий служит острая ишемия предсердий, а не острая гемодинамическая нагрузка на левое предсердие.

2. При появлении острой дисфункции синусового узла с развитием брадисистолии предсердий фибрилляция предсердий может появляться в виде острого синдрома тахи-брадикардии.

3. Фибрилляция предсердий при нижней локализации инфаркта редко приводит к гемодинамическим нарушениям вследствие отсутствия тахисистолии на фоне ишемического или вагусного угнетения атриовентрикулярного узла.

4. Риск тромбоэмболических осложнений большого круга кровообращения после реверсии на синусовый ритм у больных нижним инфарктом миокарда низкий по причине быстрого восстановления функции левого предсердия, за исключением больных с левожелудочковой недостаточностью.

Литература

1. *Schmitt, J., Duray, G., Gersh, B. et al.* Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal* 2009; 30:1038-1045. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579>

2. *Rechavia, E., Strasberg B., Mager A., Zafirir N., Kusniec J., Sagie A., et al.* The incidence of atrial arrhythmias during inferior wall myocardial infarction with and without right ventricular involvement. *Am Heart J.* 1992;124:387-91.

3. *Mehta, S.R., Eikelboom J.W., Natarajan M.K., Diaz R., Yi. C., Gibbons R.J., et al.* Impact of right

ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:37-43.

4. *Bunc, M., Starc R., Podbregar M., Brucan A.* Conversion of atrial fibrillation into a sinus rhythm by coronary angioplasty in a patient with acute myocardial infarction. *Eur. J. Emerg. Med.* 2001;8:141-145.

5. *Sugiura, T., Iwasaka T., Takahashi N. et al.* Atrial fibrillation in inferior wall Q-wave acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1991;67:135-136.

6. *Tilling, L., Clapp B.* Atrial fibrillation in myocardial infarction: predictors and prognosis. *Int. J. Clin. Pract.* 2009;63:712-721.

7. *Shakir, D.K., Arafa S.O.* Right atrial infarction, atrial arrhythmia and inferior myocardial infarction form a missed triad: a case report and review of the literature. *Can. J. Cardiol.* 2007; 23:995-997.

8. *Vargas-Barron, J., Roldan J., Espinola-Zavaleta N., et al.* Prognostic implications of right atrial ischemic dysfunction in patients with biventricular inferior infarction: trans esophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2001;18:105-112.

9. *Гришкин, Ю.Н.* Дифференциальная диагностика аритмий. Атлас электрокардиограмм и внутрисердечных электрограмм с подробными комментариями. – СПб.: «Фолиант», 2009. – 496 с.

10. *Кушаковский, М.С.* Аритмии сердца. СПб.: «Фолиант», 2002. – 672 с.

11. *Донецкая, О.П., Евдокимова М.А., Осмоловская В.С. и др.* Прогностическая значимость мерцательной аритмии у перенесших острый коронарный синдром больных. *Кардиология* 2009;1:19-24.

12. *Руксин, В.В., Ларби Ш.* Течение нижнего инфаркта миокарда в первые часы заболевания. *Скор. мед. пом* 2000;1:28-36.

13. *Weigner, M., Caulfield T.A., Danias P.G. et al.* Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in less than 48 hours. *Ann. Intern. Med.* 1997;25: 6-26.

14. *Kober, L., Swedberg, K., McMurray, J.J., et al.* 2006 Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction.

Б. Радха

Тел.: +7-921-862-76-54

E-mail: radhabhattarai@mail.ru

Радха Б., Сайганов С.А., Громыко Т.Ю. Фибрилляция предсердий у больных с инфарктом миокарда нижней локализации // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 46–52.

ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH INFERIOR MYOCARDIAL INFARCTION

B. Radha, S.A. Sayganov, T.Y. Gromiko

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To elucidate the mechanism of atrial fibrillation and evaluate left atrium function after restoration of sinus rhythm in patients with acute posterior wall myocardial infarction (MI).

Materials and Methods: The study included 53 patients with posterior wall MI. All patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 33 people with paroxysms of atrial fibrillation (AF), and the second included 20 control subjects without arrhythmia. All percutaneous intervention was performed within the first 24 hours. Patients were evaluated for time and duration of paroxysms, the size of the heart chambers and the recovery time of the left atrium (LA) function.

Results: Patients with posterior wall myocardial infarction developed AF in the early stages of the disease (in 91% on the first day), with short duration of paroxysms, stopped spontaneously and often within 1 hour (in 11 people). There were no significant differences in the size of the heart chambers, left ventricular contractility and hemodynamic disturbances in patients of both groups. AF in most cases developed in patients without left ventricular failure (in 27 people; 82%). Wherein the proximal right coronary artery occlusion was observed more frequently in patients with atrial fibrillation, than in the control group (17 vs 2; $p < 0,001$). Approximately half patients (16) with AF before the appearance of atrial fibrillation bradysystolia of atria (less than 50 in 1 min) was recorded, due to acute sinus node dysfunction.

After the reversion of sinus rhythm mechanical function of the LA was absent in only 4 people with left ventricular failure. Effective systole of LA was restored only 7 days after reversion to sinus rhythm. The rare occurrence of mechanical dysfunction after discontinuation of arrhythmia indicates a low probability of thrombosis and embolism in the systemic circulation.

Conclusion: In cases of patients with posterior wall localization of MI main causes of AF include acute ischemia of atria due to occlusion of the right coronary artery above the branches supplying atrium. Atrial bradysystolya due to acute sinus node dysfunction often contributes to the development of AF as a substitute atrial rate (acute syndrome of tachy-bradycardia). In case of patients with posterior wall MI AF episodes were rarely accompanied by hemodynamic disturbances and the risk of systemic thromboembolism after reversion to sinus rhythm was low.

Key words: atrial fibrillation, myocardial infarction, cardioversion

Authors

B. Radha

Tel.: +7-921-862-76-54

E-mail: radhabhattarai@mail.ru

Radha B., Sayganov S.A., Gromiko T.Y. Atrial fibrillation in patients with inferior myocardial infarction // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 46–52.

ВЕРОЯТНАЯ РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СИМВАСТАТИНУ В НАЧАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЕ

К.А. Загородникова, А.А. Топанова, М.А. Настас, В.А. Шумков

Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на доказанную пользу статинов, их эффекты и переносимость существенно различаются у разных пациентов. Важную роль в этом играют генетические полиморфизмы в генах белков метаболизма статинов – в особенности СУР3А5 и в генах белков переносчиков статинов – в особенности ОАТР1В1. Мы изучали влияние генетических полиморфизмов на эффекты и безопасность симвастатина 20 мг в сутки у 60 пациентов с дислипидемией. Мы наблюдали обратную зависимость между выраженностью терапевтических и побочных эффектов симвастатина. В группе носителей СУР3А5*1 отмечалась тенденция к менее значимому изменению содержания холестерина в крови на фоне терапии (1,2 vs 2,9 мкмоль/л). Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что генетические полиморфизмы имеют значение при применении статинов даже в минимальных терапевтических дозах.

Ключевые слова: фармакогенетика, симвастатин, СУР3А5, ОАТР1В1, безопасность лекарств.

Введение

Международные и национальные рекомендации содержат список лекарственных средств (ЛС), которые убедительно улучшают прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Согласно имеющимся данным, статины улучшают прогноз с уровнем доказательности А [1]. Тем не менее, они не способны одинаково улучшить прогноз у 100% получающих их пациентов, с другой стороны, многие пациенты страдают от неблагоприятных побочных реакций (НПР). Причины такой вариабельной эффективности терапии, как правило, лежат в генетических особенностях метаболизма и транспорта ЛС, их фармакокинетики. Имеющаяся экспериментальная информация до настоящего времени не вошла в клиническую практику в виде алгоритмов подбора терапии. Создание таких алгоритмов в отношении статинов представляется сложной задачей, поскольку имеется целый ряд известных генетических полиморфизмов, изменяющих транспорт, распределение, метаболизм или чувствительность мишеней. Помимо этого, не до конца известно, насколько значимую в практическом отношении роль играют лекарственные взаимодействия статинов.

Целью наших исследований являлось изучение влияния генетических факторов на эффективность и безопасность симвастатина в терапевтической дозе.

Материал и методы

В исследование включали всех пациентов, поступающих в больницу им. Петра Великого, при наличии у них медицинских показаний к назначению липидснижающей терапии (дислипидемия при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет) и отсутствии противопоказаний к назначению статинов. Стандартное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови для оценки функционального состояния печени, почек, белкового статуса, а также липидограмму. После разъяснения цели исследования пациентам и получения информированного согласия у них брали 5 мл крови на фармакогенетический анализ и назначали симвастатин в начальной дозе 20 мг в сутки. У всех пациентов из цельной крови, взятой из периферической вены в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в условиях вакуумного забора, была выделена ДНК с использованием сорбционного метода («Проба ГС-генетика», ДНК-технология). Для выявления аллельных вариантов СУР3А5 *1 и *3 была использована модификация метода Smith et al. [2].

Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовали праймеры, флан-

кирующие область однонуклетидной замены G6986A:

5'-ATGGAGAGTGGCATAGGAGATACC -3'
5'-TGTGGTCCAAACAGGGAACAGATA -3'

Аmplификацию проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей 67 мМ Tris-HCl pH8.8, 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,1% тритон X-100, 2,5 мМ MgCl₂, 0,25 мкМ каждого праймера, 200 мкМ dNTP, 1 ед. Taq ДНК полимеразы и 1 мкг геномной ДНК. После первоначальной денатурации при +95° С в течении 7 мин 35 циклов амплификации вели в следующем температурно-временном режиме: денатурация +94°С – 60 сек, отжиг праймеров: +60°С – 60 сек, синтез: +72°С – 60 сек. После завершения 35 циклов амплификации проводили заключительный синтез при +72°С в течении 7 мин. В результате ПЦР получали фрагмент размером 110 п.н. Для проведения рестрикционного анализа ПЦР продукт инкубировали с 0,5 ед. эндонуклеазы Cai I в 1х буфере в буфере Y+ (33 мМ Tris-acetate pH7.9, 10 мМ Mg-acetate, 66 мМ K-acetate, 0,1 мг/мл BSA, pH7.9 при +37°С) при +37°С в течении 24 часов. После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 6% ПААГ.

С целью стандартизации анализа эффективности липидснижающей терапии проводили изучение пищевого статуса пациентов методикой НИИ питания РАМН [3], оценивали поступление холестерина с пищей. Контроль показателей эффективности (изменения липидограммы, С-реактивный белок) и безопасности (жалобы на миалгию, показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК)) проводили через 2 и 4 недели после начала терапии.

Для оценки данных использовались следующие методы: описательная статистика - среднее ± стандартное отклонение (минимум-максимум), проценты от общего (округлены до целых чисел); тест ранговой корреляции Спирмена (для непараметрических данных); ANOVA. Анализ проведен с помощью программы статистического анализа GraphPad Prizm 5.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 60 пациентов – 22 (37%) мужчин, 38 (63%) женщин. Средний возраст 63±14 (минимальный – 27, максимальный – 85). В 81% случаев показаниями к назначению статинов была подтвержденная ишемическая болезнь сердца (вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий), в 19% – дислипидемия с факторами риска (первичная профилактика сердечно-сосудистых событий). У всех пациентов на момент включения в исследование уровень общего белка был выше 60 г/л, показатели креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина, КФК не превышали нормальных значений.

По результатам анализа питания пациентов среднее потребление холестерина у них составило 331,8±170 мг в сутки, что в среднем соответствует допустимому в норме потреблению холестерина. По результатам повторных анализов питания по окончании периода наблюдения не было отмечено значимого изменения потребления холестерина, что позволило нам сделать вывод о том, что питание не повлияло на наблюдавшиеся нами изменения содержания холестерина в крови.

Динамика наблюдаемых показателей за весь период наблюдения представлена в таблице (табл. 1).

Таблица 1

Изменения средних величин показателей общего холестерина, КФК, АЛТ и АСТ на фоне терапии симвастатином

	Общий холестерин	КФК	АЛТ	АСТ
Исходно	5,9±1,3	81,3±94,8	26±15	29±24
2я неделя	4,9±0,9	74,23±82,7	33±37	23±8
4я неделя	4,7±1,1	87,9±102	28±17	24±11
Значимость (ANOVA)	p<0.0001	незначимо	незначимо	незначимо

Снижение общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) наблюдались в разной степени у всех пациентов. Однако при сопоставлении изменений холестерина и КФК было обнаружено, что между ними существует значимая обратно пропорциональная зависимость (Spearman r 0,6, $p < 0,0001$) (рис. 1). Эти данные могут являться отражением нарушения транспорта симвастатина к месту оказания эффекта посредством белка-переносчика органических анионов (ОАТР1В1), субстратом для которого является симвастатин наряду с другими статинами. В целом ряде крупных клинических исследований было показано, что эффективность статинов генетически детерминирована активностью этого белка-переносчика, отвечающего за транспорт статинов к месту действия – в гепатоцит. Впервые эта информация была опубликована для азиатской популяции в исследовании Tachibana-Limori [4], где было показано, что гетерозиготное носительство мутации в гене, кодирующем этот переносчик ЛС, в виде замены тимина на цитозин в положении 521 (521 ТС) приводит к меньшему снижению ЛПНП на фоне применения статинов, чем в отсутствие этой нуклеотидной замены (16,5% и 22,3% соответственно, $p < 0,05$). Наиболее значительные результаты были получены на материале исследования, опубликованного в журнале Lancet в 2004 г. На популяции численностью 16600 пациентов было показано, что при применении симвастатина в дозе 40 мг в сутки в течение 4–6 недель снижение ЛПНП на 1,28% меньше среднего с каждой копией гена, несущего нуклеотидную замену 521Т/С [5]. В то же время доказана связь генетических полиморфизмов в гене, кодирующем этот белок-переносчик, с развитием рабдомиолиза – тем выше, чем больше копий гена ОАТР1В1, несущего нуклеотидную замену 521С/Т [6]. Полученные нами данные косвенным образом свидетельствуют о том, что логично следует из указанного генетического дефекта, – о снижении эффекта симвастатина на синтез холестерина у тех пациентов, у которых повышена вероятность побочных эффектов терапии – нарастания КФК в связи с накоплением препарата во внеклеточном пространстве, а не внутриклеточном.

В целом повышение КФК любой степени выраженности на фоне терапии и при отсутствии других причин мы наблюдали в 22 (37%) случаях. Отмена препарата в связи с повышением КФК потребовалась в 2 (3%) случаях. У этих пациентов содержание КФК было в 3 и 5 раз выше нормальных значений.

Метаболизм большинства статинов в печени осуществляется посредством ферментов семейства цитохрома Р450 подсемейства 3А4 (СУР3А4), при этом одновременное применение ингибиторов этого фермента (макролиды, верапамил, дилтиазем, кетоконазол, амиодарон) приводит к увеличению концентраций статинов. Существуют данные о повышении числа статин-индуцированных миопатий при их одновременном применении с верапамилом и противогрибковыми препаратами группы азолов [7]. Около 20 лет назад был выявлен генетический полиморфизм в гене белка, кодирующего фермент СУР3А5, имеющих общие с СУР3А4 субстраты. Оказалось, что только около 20% европейской популяции экспрессируют этот белок. Такая мутация была названа СУР3А5*1. В нашей группе пациентов частота встречаемости «редкого» аллеля *1, характеризующегося выраженной активностью фермента метаболизма симвастатина, составила 15%, что соответствует известной, по данным литературы, частоте в европейской популяции [8]. Мы не наблюдали гомозиготных носителей аллеля *1, что допустимо исходя из менделевского распределения генотипов.

Мы проанализировали степень снижения холестерина у пациентов – носителей двух аллелей *3 и носителей хотя бы одного аллеля *1. В группе пациентов с генетической предрасположенностью к более высокой скорости метаболизма симвастатина отмечалась тенденция к менее значимому изменению содержания холестерина в крови на фоне терапии (1,2 vs 2,9 мкмоль/л), что, однако, не достигло статистической значимости ввиду большого разброса величин в группе сравнения (рис.2).

Выводы

Несмотря на то, что статины входят в перечень препаратов, назначаемых всем пациентам с ИБС с уровнем доказательности А, существуют данные о том, что должного эффекта достигают только 18% пациентов [9]. В то же время актуальной проблемой являются НПР при применении статинов, в частности миопатия, встречающаяся у 10–15% пациентов [10], наиболее тяжелые случаи которой (рабдомиолиз) сопряжены с высокой вероятностью летального исхода и встречаются у 1,6 на 100 000 пациент-лет [11]. По нашим данным, представляется вероятным, что выраженность эффектов и безопасность симвастатина определяются неодина-

ковыми генетическими параметрами. Генетический полиморфизм переносчика органических анионов OATP1B1 скорее всего определяет безопасность и связан с меньшей эффективностью, тогда как полиморфизм в метаболизирующем ферменте CYP3A5 в большей степени может быть связан с индивидуальными различиями в выраженности липидоснижающего эффекта. Для построения практических алгоритмов назначения статинов требуются более развернутые исследования, затрагивающие эти и другие генетические полиморфизмы, а также лекарственные взаимодействия. Необходимость максимально эффективного лечения и профилактики ИБС делает изучение этих факторов и разработку таких алгоритмов высокозначимым.

Исследование выполнено при поддержке гранта президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук МК-5049.2011.7.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КФК – креатинфосфокиназа
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 ЛС – лекарственные средства
 НПР – неблагоприятные побочные реакции
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

Литература

1. Smith, SC Jr, Benjamin, EJ, Bonow, RO et al. АНА/АССF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – Iss. 23. – P. 2432–2446.

2. Smith, S., Judge, H., Peters, G., Armstrong, M., Fontana, P., Gaussem, P., Daly, M., Storey, R. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the inhibitory ef-

fects of clopidogrel therapy // Platelets. – 2006. – V. 17. – P. 250–258.

3. Тутельян, В.А., Батурин, К.А., Погожева, А.В. Актуальные вопросы диагностики и коррекции нарушений пищевого статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией // Consilium Medicum. – 2010. – Т. 12, № 10. URL: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/medicum/article/19919> (дата обращения 08.04.2012)

4. Tachibana-limori, R., Tabata, Y., Kusuhara, H. et al Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors // Drug Metab Pharmacokinet. – 2004. – Vol. 19. – Iss. 5. – P. 375–380.

5. Romaine, SPR, Bailey, KM, Hall, AS, Balmforth, AJ The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy // The pharmacogenomics journal. – 2010. – №10. – P. 1–11.

6. Link, E, Parish, J, Armitage, L, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – Iss. 8. – P. 789–799.

7. Neuvonen, PJ, Niemi, M., Backman, JT. Drug interactions with lipid lowering drugs: mechanisms and clinical relevance // Clin Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 80, № 6. – P. 565–581.

8. Maggo, SDS., Kennedy, MA., Clark, DVJ. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins // Drug Saf. – 2011. – Vol. 34. – № 1. – P. 1–19.

9. Pearson, TA, Boden, WE. The imperative to raise low levels of high-density lipoprotein in cholesterol—a better clinical strategy in the prevention and treatment of coronary artery disease. Introduction // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – Iss. 12A. – P. 1L – 4L.

10. Harper, CR, Jacobson, TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis // Curr Opin Lipidol. – 2007. – Vol. 18. – Iss. 4. – P. 401–408.

11. Law, M, Wald, NJ. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment // Lancet. – 2006. – Vol 11. – Iss. 367. – P. 469–470.

К.А. Загородникова

Тел.: +79312082392

E-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

Загородникова К.А., Топанова А.А., Настас М.А., Шумков В.А. Вероятная роль генетических полиморфизмов в индивидуальной чувствительности к симвастатину в начальной терапевтической дозе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 53–57.

POSSIBLE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS FOR INDIVIDUAL SENSITIVITY TO SIMVASTATIN IN INITIAL THERAPEUTIC DOSE*K.A. Zagorodnikova, A.A. Topanova, M.A. Natas, V.A. Shumkov*

North-west state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Despite proven benefits of statins their effects and tolerability differ significantly in different patients. Genetic polymorphisms in genes of metabolizing enzymes, especially CYP3A5, and transporter proteins, especially OATP1B1, represent important factor for these changes. In our study we investigated influence of genetic polymorphisms on effects and safety of simvastatin 20 mg daily in 60 patients with dislipidemia. We observed reverse correlation of effects and adverse effects of simvastatin in our patients. Among CYP3A5*1 carriers we observed a tendency to less pronounced lipid-lowering effects (1,2 vs 2,9 mmol/l). Our data may indicate importance of genetic polymorphisms even when statins are use in minimal therapeutic doses.

Key words: pharmacogenetics, simvastatin, CYP3A5, OATP1B1, drug safety**Authors**

K.A. Zagorodnikova

Tel.: +79312082392

E-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

Zagorodnikova K.A., Topanova A.A., Natas M.A., Shumkov V.A. Possible role of genetic polymorphisms for individual sensitivity to simvastatin in initial therapeutic dose // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 53–57.

ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.В. Сердюков

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Проведенное исследование посвящено выявлению особенностей внутрипеченочной микроциркуляции крови при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Нарушения микроциркуляции печени выявлялись методом полигепатографии. Обследовано три группы больных: I группа – больные со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью; II группа – больные с гипертонической болезнью II стадии без ИБС; III группа – контрольная – практически здоровые лица. Выявлены значимые различия групп по локализации затруднений внутрипеченочного кровотока. Данное обстоятельство позволяет осуществлять дифференцированный подход при проведении терапии рассмотренных заболеваний.

Ключевые слова: полигепатография, микроциркуляция печени, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

В Российской Федерации сохраняется один из самых высоких уровней заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистой патологии [1]. Важными факторами развития этих заболеваний являются нарушения метаболизма. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют о нарушении функции печени при ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [2–4]. В то же время взаимосвязь между поражением печени и сердца необходимо рассматривать с двух сторон.

С одной стороны, поражение миокарда и связанные с этим расстройства центральной и локальной портوپечёночной гемодинамики нарушают метаболическую функцию печени [9–11]. С другой стороны, нарушения метаболической функции печени способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний [5–8]. Следовательно, нарушение портوپечёночной гемодинамики играет свою особую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Однако состояние портوپечёночной и особенно внутрипеченочной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью остаются малоизученными. Во многом это обусловлено отсутствием простых, доступных и необременительных для больного методов оценки состояния портوپечёночного кровотока [12].

Цель исследования: изучить внутрипеченочную гемодинамику у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью.

Материалы и методы

Обследованы 90 человек. Сформировано три группы: I группа – больные со стабильными формами ишемической болезни сердца в сочетании с гипертонической болезнью ($n = 30$; 17 мужчин и 13 женщин), средний возраст 62 ± 12 лет; II группа – больные с гипертонической болезнью без ишемической болезни сердца ($n = 30$; 18 мужчин и 12 женщин), средний возраст 59 ± 12 лет; III – группа контроля, в которую вошли практически здоровые лица ($n = 30$; 16 мужчин и 14 женщин), средний возраст 31 ± 10 лет. Диагнозы ишемической болезни сердца и гипертонической болезни верифицировались на основании инструментальных методов исследования: ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии, нагрузочных проб (тредмил теста или велоэргометрии), коронароангиографии.

Группа I (ИБС) сформирована из больных с постинфарктным кардиосклерозом и стабильной стенокардией II-III ФК, всем больным данной группы была проведена ангиопластика и стентирование коронарных артерий. Давность перенесенного инфаркта миокарда составляла от года до 7 лет, 47 % пациентов перенесли трансмуральный (Q+) инфаркт миокарда ($N = 14$), 53% пациентов – нетрансмуральный (Q-) инфаркт миокарда ($N = 16$). Помимо доминирующей ИБС, у всех больных имела место гипертоническая болезнь как фоновая патология.

Группа II (ГБ) сформирована из больных с гипертонической болезнью II стадии без признаков ишемической болезни сердца (гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии отсутствовали). Для объективизации систолической функции левого желудочка проводилась эхокардиография. Исследование проводилось на аппарате Vivid 7 с расчетом фракции выброса ЛЖ по методу Симпсона. Все пациенты из групп I и II имели сохраненную систолическую функцию (ФВ ЛЖ превышала 55 %).

Критериями исключения из исследования явились: наличие сахарного диабета, ожирение, заболевания печени в анамнезе, хроническое злоупотребление алкоголем (опросник CAGE), ХСН III-IV ф. кл. по NYHA.

У всех больных оценивался липидный спектр крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП).

Нарушение микроциркуляции на уровне печёночных синусоидов оценивали методом полигепатографии (ПГГ). Метод основан на применении электроимпедансометрии (реографии) различных сегментов тела. Он позволяет оценить уровень и характер пульсаций кровенаполнения тканей в области прохождения зондирующего переменного электрического тока. При проведении исследования осуществляют регистрацию кривых кровенаполнения (реограмм) в области правой и левой долей печени, селезенки, аорты и легочной артерии. Для выявления фаз сердечного цикла синхронно с кривыми кровенаполнения регистрируют электро- и фонокардиограмму. Совместный анализ указанных выше кривых и их изменений, наблюдаемых при проведении функциональных проб, позволяет выявить локализацию и полуколичественную оценку степени затруднения кровотока в области синусоидов печени. Локализацию указывают как область преимущественной обструкции притока или оттока крови. В частности, это может быть область артериального притока (бассейн артериол печёночной артерии), область венозного притока (бассейн ветвления портальных вен) или область оттока (бассейн центральных печеночных вен).

Кривые в области аорты и легочной артерии записывают для контроля сохранности общей насосной функции сердца. Локализацию и сте-

пень обструкции внутриспечёночного кровотока оценивают по амплитуде и форме кривых кровенаполнения в области печени и селезенки. В частности, при сохранении нормального кровотока (рис. 1) кривая кровенаполнения тканей в области печени имеет вид кривой артериального пульса (сфигмограммы). При затруднении притока (рис. 2) она принимает вид кривой венозного пульса (флебограммы) или (рис. 3) имеет двухфазную форму (артериовенного вида). При затруднении оттока (рис. 4) форма кривой становится платообразной (с резким подъемом в начале систолы и спадом только в конце диастолы).



Рис. 1. Полигепатограмма, варианта нормы

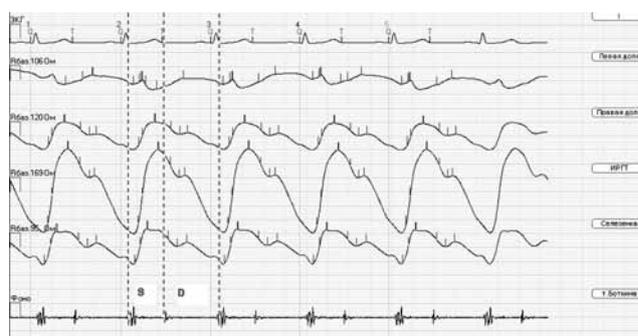


Рис. 2. Полигепатограмма при затруднении артериального и венозного притоков (преимущественно по левой доле печени)

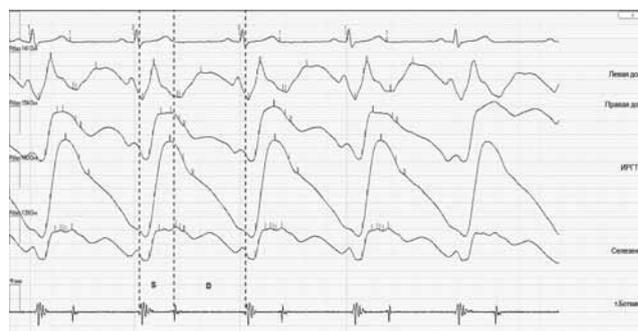


Рис. 3. Полигепатограмма при затруднении венозного притока (преимущественно по левой доле печени)



Рис. 4. Полигепатограмма при затруднении оттока (преимущественно по левой доле печени)

Методика полигепатографии была реализована на базе диагностического комплекса «Валента» с дополнительным комплектом аксессуаров «ОО ДиаС СПб» [12].

Анализ форм кривых по данным полигепатографии основан на модели артериовенной инъекции, согласно которой основной движущей силой печёночного кровотока являются небольшие струйки артериальной крови. Кровь из портальной вены (до 80% всего портопечёночного кровотока) подхватывается (инжектируется) небольшими, но энергичными струйками крови из печёночной артерии. Именно артериальный приток обеспечивает в норме общий кровоток печени (схема 1) [13].

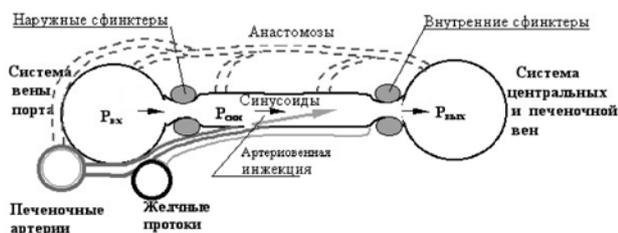


Схема 1. Схема артериовенной инъекции

$P_{вх}$ – давление крови «на входе» (в системе портальной вены), $P_{син}$ – давление крови в синусоидах, $P_{вых}$ – давление крови «на выходе» (в системе центральных и печеночных вен)

Оценку результатов проводили путем сопоставления выборочных оценок частоты (доли $PC_j = N_{ij}/nC_j$) случаев с разной локализацией затруднения внутрипеченочного кровотока (S_i) при разном характере заболевания (C_j). Доверительный 95- процентный интервал ДИ95% определяли исходя из теоретического биномиального распределения выборочных долей [14]. Статистическую значимость выявляемых раз-

личий между группами определяли с помощью одностороннего точного критерия Фишера [14].

Результаты и их обсуждение

У всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выявлены нарушения внутрипеченочной гемодинамики. Во всех случаях нарушения наблюдались преимущественно по левой доле печени. Однако в каждой из исследуемых групп указанные нарушения были специфичны (рис. 5).

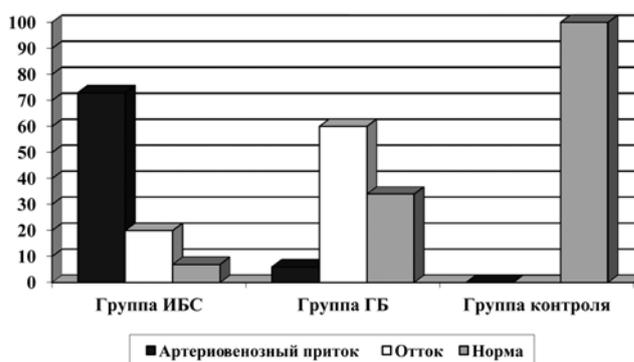


Рис. 5. Частота выявления нарушений кровотока различной локализации

У больных с ишемической болезнью сердца выявлено 22 случая нарушений внутрипеченочной гемодинамики с затруднением (обструкцией) артериовенозного притока крови в синусоидах печени (73% от численности группы с доверительным интервалом ДИ95% от 55% до 90%) и только 6 случаев обструкции оттока (20% с ДИ95% от 7% до 35%). В группе пациентов с гипертонической болезнью, напротив, выявлено только 2 случая обструкции артериовенозного притока (6% с ДИ95% от 4% до 20%) и 18 случаев обструкции оттока (60% с ДИ95% от 40% до 78%). У остальных больных отмечены минимальные нарушения кровотока различной локализации. В контрольной группе (среди здоровых) нарушений внутрипеченочной гемодинамики выявлено не было.

Выявленные различия оценок частоты случаев затруднения притока или тока в группах с различным характером заболевания ССС отчетливо выражены и статистически значимы. Вероятность случайно получить выборки с такими или ещё более выраженными различиям (при отсутствии реальных различий) ничтожна, $p < 10^{-4}$.

Таблица 1

Таблица сопряженности оценок локализации области обструкции внутрипеченочного кровотока и характера заболевания ССС

Характер заболевания (С)	Область обструкции кровотока (S)		Численность групп
	на притоке (S1)	на оттоке (S2)	
ГБ (С1)	N11=2 (PC1=4..20%)	N21=18 (PC1=40..78%)	nC1=20
ИБС (С2)	N12=22 (PC2=55..90%)	N22=6 (PC2=7..35%)	nC2=28
Численность подгрупп	nS1=24	nS2=24	nGnr=48

По данным оценок липидного спектра крови дислипидемия была отмечена у всех больных ИБС в 100 % случаев (с ДИ95% от 88% до 100%) и только в 33% случаев (с ДИ95% от 36% до 52%), у больных с ГБ. В группе контроля нарушений липидного спектра крови выявлено не было (рис. 6).

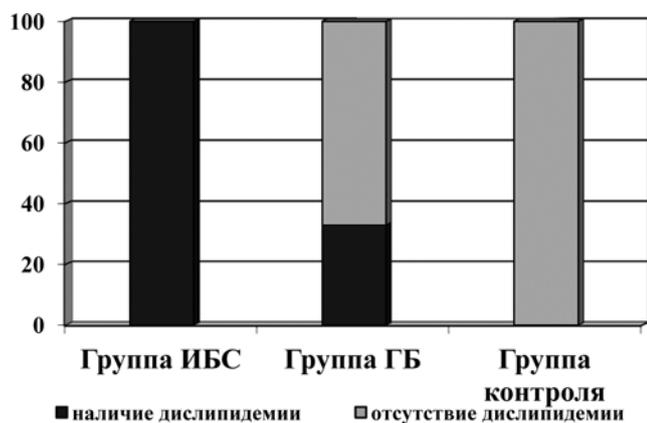


Рис. 6. Частота выявления дислипидемии в исследуемых группах

В ходе обсуждения полученных результатов было отмечено следующее.

1. Во всех наблюдаемых нами случаях заболевания выявлена перестройка кровотока в синусоидах печени (преимущественно в левой доле). Это можно соотнести с тем, что на начальных стадиях при ГБ и ИБС печень, на наш взгляд, выполняет функцию компенсации, регулирует поступление в кровь различных vasoактивных веществ. Данное предположение перекликается с известным утверждением, что механизмы регуляции кровотока в печени позволяют скоординировать малейшие сдвиги,

происходящие в зонах контакта крови с гепатоцитами [15–19].

При этом выявленные нами различия свидетельствуют о том, что левая доля берет на себя роль звена первичной компенсации за счет более ранней перестройки локального кровотока, в то время как правая доля является инерционным звеном, изменения в котором происходят на более поздних стадиях патологического процесса. В частности, поражение правой доли печени отмечают, в основном, на сравнительно поздних стадиях ИБС.

2. У больных ИБС и ГБ наблюдалось статистически значимое различие в характере перестройки внутрипеченочного кровотока. При ГБ изменения кровотока были менее выражены, преобладало замедление оттока. При ИБС явно преобладали случаи затруднения венозного притока крови к синусоидам печени.

Затруднение оттока в синусоидах печени характеризуется развитием синусоидальной гипертензии. По данным литературы, внутрипеченочная синусоидальная гипертензия сопровождается усилением желчеобразования, что в последующем приводит к пролиферативным изменениям внутрипеченочных желчных протоков, нарушению пассажа желчи, концентрации в гепатоцитах продуктов печеночного метаболизма и обратной их диффузии с развитием гиперхолестеринемии. Проллиферативные изменения со стороны внутрипеченочных желчных протоков приводят к возрастанию сопротивления в области портальных трактов, отягощая первоначально возникшие гемодинамические нарушения [20]. В этом просматривается наиболее вероятная причина затруднения притока крови к синусоидам печени, наблюдаемого при ИБС, и лишь в некоторых случаях – при ГБ. Это находит отражение и в оценках нарушений липидного обмена – наиболее выраженное у больных ИБС и менее выраженное при ГБ (рис. 6).

Таким образом, различия в локализации преимущественных затруднений внутрипеченочного кровотока при ГБ и ИБС приводят к разным компенсаторным гемодинамическим реакциям. Исходя из модели артериовенной инжекции, можно предположить, что у больных ГБ мы чаще видим компенсаторную реакцию печени (затруднение оттока), а у больных ИБС выявляем, как правило, последствия внутрипеченочной синусоидальной гипертензии, обусловленной этой реакцией (затруднение притока).

Выводы

1. Полученные результаты свидетельствуют о различии нарушений внутрипечёночной гемодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью.

2. У больных с ГБ нарушения внутрипечёночной гемодинамики связаны с затруднением венозного оттока.

3. У пациентов с ИБС нарушения внутрипечёночной гемодинамики проявляются ослаблением артериовенозного притока.

4. Определение конкретного типа нарушений гемодинамики печени у больных ГБ и ИБС методом полигепатографии может служить дополнительным критерием при назначении индивидуальной патогенетической терапии в комплексной схеме лечения.

Литература

1. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал N 5 (97) – 2012. – С. 6–11.

2. Аронов, Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х. – 2009 – 248 с.

3. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова, И.Е. Колтунов и др. // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. № 6. – С. 4–9.

4. Поздняков, Ю.М. Стенокардия. Диагностика и лечение / Ю.М. Поздняков, В.С. Волков // М.: Анахарсис, ПиАР-Медиа Групп. – 2008. – 336 с.

5. Гарбузенко, Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени – Д.В. Гарбузенко // Терапевт. арх. – 2007. – № 2. – С. 73–76.

6. Cardiovascular risk 10 years after liver transplant / O. Guillaud, O. Boillot, L. Sebbag [et al.] // Exp Clin Transplant. – 2014. – Vol. 12 (1) – P. 55–61.

7. Measurement of the coronary flow velocity reserve in patients with non-alcoholic fatty liver disease / В Pinarbasi, К Demir, Н Oflaz [et

al.] // Turk J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 23 (6) – P. 720–726.

8. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification / D Kim, SY Choi, EH Park [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 56 (2) – P. 605–613.

9. Сторожаков, Г.И. Поражение печени при хронической сердечной недостаточности / Г.И. Сторожаков, О.А. Эттинер // Журн. «Сердечная недостаточность». – 2005. – № 6. – С. 28–31.

10. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / JE Naschitz, G Slobodin, RJ Lewis [et al.] // Am Heart J. – 2000. – Vol. 140 (1) – P. 111–120.

11. Liver dysfunction and its nutritional implications in heart failure / M Valentova, S von Haehling, W Doehner [et al.] // Nutrition. – 2013. – Vol. 29 (2) – P. 370–378.

12. http://cu-dias.ru/page2_2.html

13. Ермолов, С.Ю. Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит / С.Ю. Ермолов, А.В. Шабров, А.Л. Добкес // СПб.: Элби-СПб. – 2007. – 324 с.

14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М., Практика, 1998. – 459 с.

15. Iwakiri, Y. Factors modulating e-NOS expression activity / Y. Iwakiri // EASL monothematic conference: Portal hypertension: Advances in knowledge, evaluation and management Budapest, Hungary, January 22-24. – 2009. – P. 16–17.

16. Miche, T. Nitric oxide synthases: Which, where, how, and why / T. Michel, O. Feron // J Clin Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2146–2152.

17. Pinzani, M. Angiogenesis and inflammation / M. Pinzani // EASL monothematic conference: Portal hypertension: Advances in knowledge, evaluation and management Budapest, Hungary, January 22–24. – 2009. – P. 38.

18. Tanikawa, K. Hepatic sinusoidal cell and circulation / K. Tanikawa // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 10 (Suppl.1). – P. 8–11.

19. Thabut, D. Evolution of fibrosis and portal hypertension: iv. non-invasive assessment-french approach / D. Thabut // EASL monothematic conference: Portal hypertension: Advances in knowledge, evaluation and management Budapest, Hungary, January 22-24. – 2009. – P. 46.

20. Лопухин, Ю.М. Гемосорбция / Ю.М. Лопухин. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.

А.Г. Манасян, С.Ю. Ермолов, А.Л. Добкес, С.Г. Манасян, С.В. Сердюков Особенности внутрипеченочной микроциркуляции крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 58–63.

А.Г. Манасян

Тел.: 8 (921) 781-90-05

E-mail: inlab10@mail.ru

FEATURES OF INTRAHEPATIC MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND ESSENTIAL HYPERTENSION

A.G. Manasyan, S.U. Ermolov, A.L. Dobkes, S.G. Manasyan, S.V. Serdyukov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

This research is devoted to revealing features of the intrahepatic microcirculation in ischemic heart disease and essential hypertension. Disturbance of the liver microcirculation were found by polihepatography. Three group patients were examined: I group – patients with stable form ischemic heart disease in combination with hypertension; II group – patients with essential hypertension stage II without ischemic heart disease; III group – control – healthy people. There were found significant differences in the groups depending on the location intrahepatic blood flow disturbance. This research shows that necessary differentiated approach to treatment these diseases.

Key words: polihepatography, microcirculation of liver, ischemic heart disease, essential hypertension.

Authors

A.G. Manasyan

Tel. 8 (921) 781-90-05

E-mail: inlab10@mail.ru

A.G. Manasyan, A.U. Ermolov, A.L. Dobkes, S.G. Manasyan, S.V. Serdyukov Features of intrahepatic microcirculation in patients with ishemic heart disease and essential hypertension // Herald of the Northwestern State Medical University named after i.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 58–63.

ГЕМОДИНАМИКА В ВЕТВЯХ ДУГИ АОРТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

В.Е. Куликов, Т.А. Емелина, В.А. Корнилова, М.А. Тонеева, Э.Р. Антонова

Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

При циррозах печени статистически достоверные нарушения параметров церебральной гемодинамики отмечаются в интракраниальном отделе за счет гемисферной асимметрии кровотока. Гемисферная асимметрия кровотока отмечается за счет развития лабильности сосудистого сопротивления и процесса атеросклероза. Между гемисферной асимметрией кровотока и стадиями печеночной энцефалопатии отмечается положительная заметная взаимосвязь.

Ключевые слова цирроз печени, параметры церебральной гемодинамики, печеночная энцефалопатия.

Изучению цирроза печени (ЦП) и его осложнений посвящено множество клинико-экспериментальных исследований. Достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к заболеванию факторов. Наиболее правомочной теоретической основой, объясняющей этиологию развития осложнений при ЦП, считается теория периферической вазодилатации, однако и она не дает ответа на все существующие вопросы [1, 4, 6, 7]. В литературе имеются сообщения о вовлечении центральной нервной системы в патологический процесс при хронических заболеваниях печени с развитием ишемии и геморралгий в головном мозге вследствие поражения сосудов мелкого калибра. Также до 20% случаев пациенты предъявляют жалобы, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии [3, 5].

Цель исследования. Изучить параметры кровотока в экстраинтракраниальных артериях при циррозах печени на различных стадиях компенсации для ранней диагностики их патогенетических изменений.

Материал и методы

Были обследованы 117 пациентов с ЦП вирусной этиологии без сопутствующих основному диагнозу повышения гормонального статуса и артериальной гипертонии 3ст. ЦП чаще развивался у мужчин ($n = 91$ (77,8%)), чем у женщин ($n = 26$ (22,2%)) и в более молодом возрасте – у мужчин в возрастном интервале $55,4 \pm 2,9$ лет, у женщин - $62,3 \pm 3,5$ лет, средний возраст всех пациентов составил $57,3 \pm 4,6$ лет. Больные ЦП на основании классификации по Chald - Pugh были разделены на 3 группы: первую группу составили больные ($n = 38$) Chald - Pugh класса А; вторую группу - больные ($n = 40$) Chald - Pugh класса В; в третью группу вошли больные ($n =$

39) Chald -Pugh класса С. Диагноз заболевания с верификацией результатов ставился в полном соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества гастроэнтерологов (2011). Во внутренних сонных артериях (ВСА) измерялись минимальная линейная скорость кровотока (ЛСК), максимальная ЛСК и ее контралатеральная асимметрия, RI. В средних мозговых артериях (СМА) первого порядка обеих гемисфер изучались минимальная ЛСК, максимальная ЛСК и ее контралатеральная асимметрия, RI. Ауторегуляция мозгового кровообращения исследовалась также с помощью пробы Гиллера в модификации Д.В. Свистова [2]. Обработка материала осуществлялась статистической программой Stat Soft Statistica, версия 6.0. В сравнительном анализе учитывался показатель $M \pm SD$, где M – средняя величина, SD – статистическое отклонение. Достоверность результатов считалась при $p < 0,05$, для определения взаимосвязи между признаками использована статистика Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Изучение параметров мозговой гемодинамики осуществлялось в зависимости от стадии компенсации цирроза, состояния центральной гемодинамики и состояло из нескольких этапов. На первом этапе была изучена центральная гемодинамика. Центральным звеном в данном вопросе было изучение ФВ ЛЖ. Параметры гемодинамики головного мозга при ЦП представлены в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в группах ЦП классов А, В, С и лицами в контрольной группе статистически достоверных изменений параметров гемодинамики в бассейнах ВСА не наблюдалось. Однако

Параметры гемодинамики в экстра- и интракраниальных артериях (M ± SD)

Параметры гемодинамики	Диагноз			Группа контроля (n = 30)
	ЦП Chald A (n = 38)	ЦП Chald B (n = 40)	ЦП Chald C (n = 39)	
Внутренние сонные артерии +				
Максимальная линейная скорость кровотока, см/с	87,1±8,8	88,2±11,1	89,5±13,5	88,3±12,4
Минимальная линейная скорость кровотока, см/с	33,6±8,8	34,8±10,3	35,9±11,8	31,3±6,6
Асимметрия гемисферной максимальной линейной скорости кровотока, %	32,1±6,6	35,1±5,1	38,1±9,3	26,5±5,3
Значение индекса резистентности, усл. ед.	0,71±0,08	0,70±0,09	0,69±0,09	0,66±0,08
Средние мозговые артерии +				
Максимальная линейная скорость кровотока, см/с	119,3±10,7	121,1±9,4	122,4±11,1	120,7±13,1
Минимальная линейная скорость кровотока, см/с	50,1±6,6	51,1±7,8	52,9±8,9	47,6±10,8
Асимметрия гемисферной максимальной линейной скорости кровотока, %	29,3±3,2	38,4±3,9	41,4±4,8*	24,4±2,3
Значение индекса резистентности, усл. ед.	0,66±0,03	0,66±0,04	0,47±0,05*	0,59±0,02
Параметры систолической функции левого желудочка сердца				
ФВ левого желудочка, %	67,9±7,7	70,7±8,5	76,1±9,2	66,4±2,7

Примечание:* – р – статистически достоверное (p<0,05) сравнение средних значений между группами больных и лицами в контрольной группе;

+ – параметры средних значений в левой и правой артериях

на фоне тенденции повышения ФВ ЛЖ между параметрами гемодинамики при ЦП класса С и здоровыми лицами в бассейнах СМА обеих гемисфер выявлены статистически достоверные нарушения гемодинамики в виде контралатеральной гемисферной асимметрии до 41,4 ± 4,8% максимальной ЛСК на фоне снижения индекса резистентности до 0,47 ± 0,05.

Нарушения сосудистого сопротивления отмечались у 16,2%, 24,8%, 46,2% больных первой, второй, третьей групп соответственно и проявлялись в виде вазодилатации или вазоконстрикции. В 61,5% случаев сосудистое сопротивление проявлялось тенденцией к снижению и вазодилатацией, индексы резистентности наблюдались в пределах 0,49–0,43. При запредельной вазодилатации у 11,9% больных возник прорыв

крови в ткань мозга с развитием острых нарушений мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В проспективном наблюдении подтверждением служили исследования при аутопсии у 8,6% больных. В то же время вазоконстрикция в 25,8% случаев сопровождалась повышением индексов резистентности от 0,63 до 0,76. Не обходимо отметить, что ФВ ЛЖ статистически достоверно не изменялась, но имела тенденцию к повышению и достигала параметров в пределах 76,1±9,2% при ЦП класса С.

Изменения количественных параметров гемодинамики в сосудах головного мозга наблюдалось на фоне их качественных морфологических изменений, что приводило к дальнейшему и стойкому нарушению общей гемодинамики с изменениями в ткани головного мозга. Изме-

нения качественных параметров сонных артерий были выявлены у 89,2% больных и проявлялись за счет извитости, нарушения эластичности артерий до образования атеросклеротических. Подтверждением изменений в ткани головного мозга служили микроморфологические исследования при аутопсии, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии и развития нарушения мозгового кровообращения. Патология мозгового кровотока у 33,9% протекала бессимптомно, у 66,1% больных отмечались клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии.

Также было выявлено, что между гемисферной асимметрией максимальной ЛСК по СМА и стадиями печеночной энцефалопатии (ПЭ) отмечается достаточно четкая взаимосвязь, хотя без наличия прямолинейной зависимости ($r = 0,66$). Наименьшая гемисферная асимметрия кровотока по СМА наблюдается у больных ЦП с клиническими проявлениями ПЭ I–II стадии, наибольшая – при III–IV стадий. Так как нарушения параметров гемодинамики в головном мозге проявлялись преимущественно гемисферной асимметрией максимальной ЛСК по СМА, на втором этапе была изучена динамика ее асимметрии на фоне изменения средней ЛСК по ВВ при ЦП классов А, В, С. Выявлено, что при ЦП класса А асимметрия ЛСК по СМА была умеренной, коэффициенты корреляции между асимметрией ЛСК по СМА и ЛСК по ВВ составляли $r = -0,73$. При ЦП класса С наблюдалась явная гемисферная асимметрия ЛСК по СМА и протекает на фоне явных изменений параметров ЛСК по ВВ, что подтверждается корреляционной матричной зависимостью факторов. Так, коэффициенты корреляции между асимметрией ЛСК по СМА и ЛСК по ВВ составляли $r = -0,90$.

Выводы

1. Статистически достоверные нарушения параметров церебральной гемодинамики отмечаются в интракраниальном отделе за счет ге-

мисферной асимметрии кровотока и протекают на фоне сохраненной величины ФВ ЛЖ сердца с тенденцией к развитию гипердинамического синдрома.

2. Гемисферная асимметрия кровотока отмечается за счет лабильности сосудистого сопротивления, процесса атеросклероза и анатомического хода артерий. Изменения параметров церебральной гемодинамики проходят этапность нарушений, зависят от стадии компенсации цирроза и глубины изменений параметров гемодинамики в гепатопортальном русле.

3. ПЭ протекает на фоне дисциркуляторных изменений и хронической цереброваскулярной недостаточности, что усугубляет течение основного заболевания. Между гемисферной асимметрией кровотока по СМА и стадиями ПЭ отмечается положительная заметная взаимосвязь.

Литература

1. Ивашкин, В.Т. Резистентный асцит у больных циррозами печени / В.Т. Ивашкин – М.: МЕДпрессинформ, 2013. – 37 с.
2. Свистов, Д.В. Допплеровская оценка ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии / Д.В. Свистов – М.: Медсфера, 1998. – 22 с.
3. Шерлок, Ш. М. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули – М.: ГЭОТАРмед, 1999. – 115 с.
4. Шулутко, Б.И. Болезни печени и почек / Б.И. Шулутко – СПб.: Ренкор, 1995. – 480 с.
5. Durand, F. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child- Pugh versus MELD / F. Durand., D. Valla // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 100–107.
6. Castele, D.O. The determination of porto-caval shunt patency: a critical review of methodology / D.O. Castele, H.O. Conn // Medicine. – 1992. – Vol. 51. – P. 315–320.
7. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites / R. Moreau, P. Deleuge, F. Pessione et al. // Liver Int. – 2004. – Vol. 24. – P. 456–465.

В.Е. Куликов

Тел. 89272708266

E-mail: kulikov69@bk.ru

В.Е. Куликов, Т.А. Емелина, В.А. Корнилова, М.А. Тонеева, Э.Р. Антонова Гемодинамика в ветвях дуги аорты при хронических заболеваниях печени // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 64–67.

HEMODYNAMICS IN THE BRANCHES OF THE AORTIC ARCH
IN CHRONIC LIVER DISEASES

V.E. Kulikov, T.A. Emelina, V.A. Kornilova, M.A. Toneva, E.R. Antonova

Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Ulyanovsk State University»

With cirrhosis of the liver statistically significant violations of cerebral hemodynamic parameters observed in intracranial department due to hemispheric asymmetry of blood flow. Hemispheric asymmetry of blood flow is marked by the development of vascular resistance and lability of the process of atherosclerosis. Hemispheric asymmetry between blood flow and stages of hepatic encephalopathy observed a noticeable positive relationship.

Key words: cirrhosis of the liver, the parameters of cerebral hemodynamics, hepatic encephalopathy.

Authors

V.E. Kulikov

Tel.: 89272708266

E-mail: kulikov69@bk.ru

V.E. Kulikov, T.A. Emelina, V.A. Kornilova, M.A. Toneva, E.R. Antonova Hemodynamics in the branches of the aortic arch in chronic liver diseases // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 64–67.

ПРЕБИОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СМЕШАННЫМИ СТЕАТОГЕПАТИТАМИ

В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас, Е.М. Решетнева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Изучена эффективность использования пребиотика эубикор в комплексном лечении больных стеатогепатитами смешанной (алкогольной и метаболической) этиологии. Дополнительное использование пребиотического комплекса за счет оптимизации состояния микробиоза кишечника приводило к уменьшению уровня сывороточных цитокинов (TNF- α и ИЛ-1 β), снижению резистентности к инсулину по данным расчетных индексов QUICKI и НОМА-IR. Результатом лечения с эубикором была значимая регрессия выраженности клинической симптоматики (правоподреберного болевого синдрома, метеоризма), позитивная динамика биохимических показателей сыворотки крови (АСТ, АЛТ, ГГТП), улучшение морфологической картины печени (снижение степени жировой дистрофии и активности гепатита).

Ключевые слова: смешанный стеатогепатит, инсулинорезистентность, цитокины, пребиотик, эубикор.

Введение

Жировая болезнь печени (ЖБП) является полиэтиологическим широко распространенным заболеванием, имеющим серьезный прогноз. Стеатогепатит алкогольной и неалкогольной (метаболической) природы в настоящее время обозначается как смешанный стеатогепатит (ССГ) и предполагает потенцирование действия патогенетических факторов, что приводит к большей выраженности клинических проявлений и ухудшению прогноза заболевания [1, 2, 3].

Основными принципами терапии стеатогепатитов являются: воздействие на изменяемые факторы риска (злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела и ожирение), отмена гепатотоксичных лекарств, назначение сбалансированной диеты, использование «гепатопротективных» препаратов, коррекция метаболических нарушений (гиперлипидемии и гипергликемии) и инсулинорезистентности [2, 4, 5, 6].

Рядом экспериментальных исследований была установлена эффективность про- и пребиотиков в отношении уменьшения показателей оксидативного стресса и воспаления в кишечнике и печени, оптимизации барьерной функции слизистой оболочки кишки, снижения эндотоксемии и предупреждении повреждения печени [7, 8, 9]. Среди клинических работ обладают необходимой доказательной базой исследования, посвященные эффективности эубикора у пациентов с неалкогольной ЖБП [10]. Следствием пребиотического действия эубикора отмечен значимый рост содержания бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, снижение концентрации ус-

ловно-патогенных микроорганизмов. Благодаря этому повышаются защитные и модулирующие свойства нормофлоры кишечника, восстанавливается естественный кишечный барьер. Сорбционные эффекты пребиотика обеспечивают антитоксическое, гипогликемическое и гиполлипидемическое действие. При комплексном лечении больных неалкогольной ЖБП, дополненном назначением эубикора, помимо регрессии кишечного дисбактериоза, отмечено уменьшение выраженности отдельных компонентов метаболического синдрома [10, 11].

Целью исследования явилось исследование эффективности использования пребиотика эубикор в комплексном лечении больных ССГ.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 103 пациента с ССГ, которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, особенностям алкогольного анамнеза, выраженности нарушений углеводного и липидного обмена, сопутствующей патологии. I группа (основная) составила 56 больных, II группа (сравнения) – 47 пациентов.

Помимо обязательного отказа от приема алкоголя, больным было рекомендовано соблюдение диеты №5 (по Певзнеру), измененной с учетом имеющихся нарушений углеводного и липидного обмена.

Гепатопротективная терапия больных обеих групп включала адеметионин (400 мг внутривенно ежедневно 2 недели, затем пероральный прием по 400 мг 3 раза в день 4 недели), витамин Е (400 МЕ в сутки перорально 4 недели),

урсодезоксихолиевую кислоту (10 мг/кг перорально 4 недели). Лечение пациентов первой группы было дополнено назначением пребиотического комплекса эубикор (внутри по 2 пакетика 3 раза в сутки 24 недели).

Всем больным было выполнено оптимальное клиническое, лабораторно-инструментальное (в том числе морфологическое) исследование, изучено состояние кишечного микробиоценоза.

Контрольное клиническое и лабораторно-инструментальное обследования проводились через 4 и 24 недели, биопсия печени через 24 недели.

Результаты и их обсуждение

В целом, анализ результатов проведенного лечения показал, что у пациентов, дополнительно принимавших эубикор (I группа), клиническая симптоматика регрессировала в большем объеме, чем у больных II группы (таблица 1).

Как следует из таблицы 1, у больных ССГ обеих групп, по сравнению с исходными данными, установлено значимое снижение частоты

правоподреберного болевого синдрома как через 1, так и через 6 месяцев. Частота симптомов через 4 недели лечения была достоверно меньше в I группе, чем в группе сравнения: боль в правом подреберье – 3,5% против 21,3%, болезненность в правом подреберье – 10,7% против 31,9%. Регрессия указанных симптомов в ходе лечения могла быть обусловлена уменьшением выраженности гепатомегалии, быстрее наступавшей при коррекции нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) пребиотиком.

Частота выявления метеоризма у пациентов I группы в ходе лечения, дополненного пребиотиком, значимо снижалась от 66,1% в начале исследования до 33,9% через 4 недели и до 12,5% через 24 недели. Кроме того, удельный вес больных с метеоризмом в основной группе на 1 и 6 месяц лечения (33,9 и 12,5%) был достоверно меньше чем среди пациентов, не получавших эубикор (59,6 и 53,2% соответственно).

На фоне гепатопротективной терапии и отказа от приема этанола установлено снижение активности АЛТ и АСТ у всех больных ССГ.

Таблица 1

Динамика клинических и биохимических данных у больных ССГ на фоне терапии, n (%), p±m

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
Боль в правом подреберье	23 (41,1)	19 (40,4)	2 (3,5)*001 ***	10 (21,3) *01	1 (1,8) *001	7 (14,9) *01
Болезненность в пр.подреберье	35 (62,5)	28 (59,6)	6(10,7)*001 ***01	15 (31,9) *01	3 (5,4) *001	9 (19,1) *01
Гепатомегалия	56 (100)	47 (100)	29 (51,8) *01 ***	37 (78,7) *05	9 (16,1) *001 **01 ***001	30 (63,8) *01
Метеоризм	37 (66,1)	31 (66,0)	19 (33,9) *01 ***01	28 (59,6)	7 (12,5) *001 **01 ****001	25 (53,2)
АСТ, Е/л	154,4± 32,4	150,8± 35,3	64,3± 14,6 *001	93,1± 29,7	22,6±5,2 *001 **01 ***01	56,2±6,3 *001 **05
АЛТ, Е/л	119,1± 20,4	113,3± 22,7	70,7± 16,2*05	82,2± 17,7	27,1±4,3 *001 **01 ***01	68,3±15,6*05
ГГТП, Е/л	231,7± 36,7	225,1± 38,4	68,2± 17,6*001	95,4± 26,3*01	32,6±6,4 *001 **01	45,1±14,7*001 **01
ОХС, ммоль/л	7,3±1,7	7,1± 1,9	6,8±1,8	7,0±2,1	5,4±0,8 ***05	7,6± 1,1
Коэффициент атерогенности	8,0±0,8	7,4± 0,9	6,7±0,7	7,4±1,1	3,9±1,2*01 **05 ***01	8,5±1,4

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

** – различия с результатами через 4 недели терапии статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; **001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубикор статистически достоверны (**05 – p<0,05; ***01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

Активность АСТ у пациентов I группы через 4 недели лечения ($64,3 \pm 14,6$ Е/л) была достоверно ниже исходных данных ($154,4 \pm 32,4$ Е/л), а через 24 недели ($22,6 \pm 5,2$ Е/л) – значительно меньше как исходных данных, так и показателей через 4 недели, а также результатов в группе больных, не принимавших эубикор ($56,2 \pm 6,3$ Е/л).

Сходной динамикой характеризовались темпы снижения активности АЛТ, которая у пациентов основной группы через 4 недели терапии ($70,7 \pm 16,2$ Е/л) была значительно меньше, чем исходно ($119,1 \pm 20,4$ Е/л), а к 24 неделям ($27,1 \pm 4,3$ Е/л) была достоверно ниже исходных данных, показателей через 4 недели и результатов у больных группы сравнения ($68,3 \pm 15,6$ Е/л).

Показатели активности ГГТП через 4 недели лечения в обеих группах пациентов были достоверно меньше исходных, а результаты после 24 недель терапии характеризовались достоверным снижением по сравнению с четырехнедельными данными.

У пациентов, дополнительно принимавших пребиотик, достоверное снижение уровня общего холестерина ($5,4 \pm 0,8$ ммоль/л) по сравнению со II группой ($7,6 \pm 1,1$ ммоль/л) отмечалось к 24 неделе терапии. Показатель коэффициента атерогенности после 24 недель терапии в I группе уменьшился до $3,9 \pm 1,2$, что было достоверно ниже исходных данных ($8,0 \pm 0,8$), результатов через 4 недели ($6,7 \pm 0,7$) и этого же показателя в группе сравнения ($8,5 \pm 1,4$).

В таблице 2 отражены результаты анализа содержания цитокинов и других показателей воспаления у больных с ССГ.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что такие показатели воспалительного процес-

са, как интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у всех больных с ССГ снижались в ходе лечения, направленного как на гепатопротекцию, так и на уменьшение цитокиновой агрессии.

Через 4 и 24 недели лечения содержание цитокинов TNF- α ($33,7 \pm 7,2$ и $27,6 \pm 5,1$ пг/мл соответственно) и ИЛ-1 β ($34,5 \pm 11,2$ и $32,3 \pm 7,1$ пг/мл соответственно) у больных, дополнительно принимавших эубикор, было существенно ниже исходных результатов ($145,5 \pm 18,4$ и $123,6 \pm 19,4$ пг/мл), а также показателей во II группе: TNF- α ($95,2 \pm 29,8$ и $84,3 \pm 16,2$ пг/мл соответственно), ИЛ-1 β ($92,4 \pm 17,8$ и $88,2 \pm 12,8$ пг/мл соответственно).

В свою очередь, показатели СРБ были существенно ниже на фоне лечения с применением эубикора (через 4 недели $5,2 \pm 1,4$ мг/л, через 24 недели $3,8 \pm 1,1$ мг/л), по сравнению с исходными данными ($11,7 \pm 2,8$ мг/л) и результатами у пациентов группы сравнения (через 4 недели $9,3 \pm 2,2$ мг/л, через 24 недели $8,9 \pm 2,5$ мг/л).

Аналогичную динамику на фоне дополнительного использования пребиотика к 24 неделям терапии продемонстрировали и показатели СОЭ: $6,1 \pm 1,8$ мм/час против $18,1 \pm 2,7$ мм/час (исходно) и $13,6 \pm 3,7$ мм/час (у пациентов II группы).

В процессе лечения у наблюдаемых пациентов отмечено изменение расчетных показателей инсулинорезистентности. Данные таблицы 3 свидетельствуют о том, что показатель индекса QUICKI в I группе через 24 недели терапии пребиотиком ($0,351 \pm 0,015$) был достоверно выше, чем в начале лечения ($0,319 \pm 0,009$) и у больных II группы ($0,313 \pm 0,019$).

Таблица 2

Показатели воспаления у больных ССГ на фоне терапии, $n \pm m$

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
ИЛ-1 β , пг/мл	$123,6 \pm 19,4$	$116,8 \pm 19,1$	$34,5 \pm 11,2$ *001 ***01	$92,4 \pm 17,8$	$32,3 \pm 7,1$ *001 ***01	$88,2 \pm 12,8$
TNF- α , пг/мл	$145,5 \pm 18,4$	$141,3 \pm 18,8$	$33,7 \pm 7,2$ *001 ***01	$95,2 \pm 29,8$	$27,6 \pm 5,1$ *001 ***01	$84,3 \pm 16,2$
С-реактивный белок, мг/л	$11,7 \pm 2,8$	$10,7 \pm 3,1$	$5,2 \pm 1,4$ *05 ***05	$9,3 \pm 2,2$	$3,8 \pm 1,1$ *01 ***05	$8,9 \pm 2,5$
СОЭ, мм/час	$18,1 \pm 2,7$	$18,3 \pm 3,1$	$12,3 \pm 3,4$	$14,2 \pm 3,5$	$6,1 \pm 1,8$ *01 ***05	$13,6 \pm 3,7$

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – $p < 0,05$; *01 – $p < 0,01$; *001 – $p < 0,001$).

*** – различия с группой больных, не получавших эубикор статистически достоверны (***05 – $p < 0,05$; ***01 – $p < 0,01$; ***001 – $p < 0,001$).

Таблица 3

Динамика показателей инсулинорезистентности у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Показатели	Исходно		Через 4 недели		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
QUICKI	0,319± 0,009	0,322± 0,011	0,330± 0,014	0,324± 0,016	0,351± 0,015 *05 ***05	0,313± 0,019
НОМА-IR	3,3±0,2	3,1±0,4	2,6±0,3*05	3,0±0,5	1,8±0,4 *01 **05 ***01	3,9±0,7

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

** – различия с результатами через 4 недели терапии статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; **001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

Уровень НОМА-IR у пациентов, принимавших эубиотик, значимо снижался от 3,3±0,2 исходно до 2,6±0,3 через 4 недели и до 1,8±0,4 через 24 недели. Кроме того НОМА-IR в I группе через 24 недели был достоверно меньше аналогичного показателя во II группе (1,8±0,4 и 3,9±0,7 соответственно).

Морфологическое исследование было проведено исходно и через 24 недели исследования 55 пациентам (28 из I группы и 27 из II группы). Данные представлены в таблице 4. Наибольший интерес представляют данные, свидетельствующие о регрессии степени стеатоза печени на фоне терапии, включающей пребиотик.

Жировая дистрофия 3 степени к 24 неделе лечения у пациентов I группы была выявлена

в 39,3%, что было достоверно меньше исходных данных (65,5%) и показателей в группе лиц, не получавших пребиотик (59,3%). Напротив, частота стеатоза печени 1 степени у больных основной группы значимо возросла за 24 недели с 3,5% (исходно) до 32,1%, превысив при этом данные во II группе (7,4%).

Активность некрвоспалительного процесса у больных ССГ на фоне проводимого лечения в целом снижалась, однако достоверные различия были установлены только у пациентов I группы. Так, после 24-недельной пребиотической терапии среди этих больных отсутствовала активность в 21,4% и не регистрировалась выраженная активность (исходно – 20,7%). В основной группе количество пациентов с умеренной ак-

Таблица 4

Степень жировой дистрофии и активности гепатита у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Показатели	Исходно		Через 24 недели	
	Группа I n=29	Группа II n=30	Группа I n=28	Группа II n=27
Степень жировой дистрофии				
1	1 (3,5)	2 (6,7)	9 (32,1)* 01 ***01	2 (7,4)
2	9 (31,0)	10 (33,3)	8 (28,6)	9 (33,3)
3	19 (65,5)	18 (60,0)	11 (39,3)* 05 ***05	16 (59,3)
Степень активности				
Отсутствует	-	-	6 (21,4)	-
Минимальная	1 (3,4)	2 (6,7)	10 (35,7)* 01 ***01	3 (11,1)
Слабая	8 (27,6)	9 (30,0)	8 (28,6)	10 (37,0)
Умеренная	14 (48,3)	14 (46,6)	4 (14,3)* 01 ***01	11 (40,8)
Выраженная	6 (20,7)	5 (16,7)	-	3 (11,1)

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – p<0,05; *01 – p<0,01; *001 – p<0,001).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (**05 – p<0,05; **01 – p<0,01; ***001 – p<0,001).

тивностью, получавших пребиотик, достоверно снизилось с 48,3% до 14,3%. Кроме того, после терапии эубиотиком увеличилось число больных с минимальной активностью с 3,4% (исходно) до 35,7%. Во II группе их удельный вес существенно не изменился.

Результаты исследования бактериальной составляющей МТКК на фоне терапии отражены в таблице 5.

Из материалов таблицы 5 следует, что пребиотическая терапия у больных ССГ приводила к существенному уменьшению выраженности дисбактериоза. У 76,8% пациентов I группы за 24 недели лечения нарушения МТКК полностью регрессировали, чего не отмечалось во II группе. Частота дисбактериоза II степени при дополнительном использовании эубиотика за 24 недели лечения достоверно снизилась с 51,8% до 1,8%, тогда как во II группе этот показатель проявил тенденцию к росту (с 51,1% до 55,3%). Дисбактериоз III степени у больных I группы регрессировал полностью, в то время как у пациентов группы сравнения он выявлялся у трети пациентов (34%).

Заключение

Таким образом, использование пребиотического комплекса эубиотик в комплексном лечении больных ССГ обеспечивало существенную регрессию выраженности клинической симптоматики, ассоциированных с ней изменений биохимических показателей сыворотки крови и параметров, характеризующих функцию печени, улучшение морфологической картины печени, оказывало позитивное влияние на состояние МТКК, снижало уровень цитокиновой агрессии и выраженность инсулинорезистентности.

Уменьшение показателей инсулинорезистентности вероятнее всего было обусловлено

оптимизацией функционального состояния гепатоцитов и β -клеток поджелудочной железы вследствие меньшей выраженности цитокиновой агрессии на фоне регрессии дисбиотических нарушений микрофлоры кишечника и исключения воздействия этанола и его метаболитов.

Литература

1. Буеверов, А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия [Электронный ресурс] / А.О. Буеверов // «Интернист» Всероссийская Образовательная Интернет-Сессия. – Режим доступа <http://www.internist.ru/files/articles/med/alcohol.pdf>.
2. Буеверов, А.О., Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / А.О. Буеверов [и др.] // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2008. – №1. – С.17-22.
3. Махов, В. М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени – общность и различия / В. М. Махов // Лечащий врач. – 2012. – №7. – С. 22–28.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ./ Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
6. Хазанов, А.И. Алкогольная болезнь печени / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, С.А. Белякин и др. – М.: «ООО ЛЮКС ПРИНТ», 2008. – 318 с.
7. Forsyth, C.B. Lactobacillus GG Treatment Ameliorates Alcohol-induced Intestinal Oxidative Stress, Gut Leakiness, and Liver Injury in a Rat Model of Alcoholic Steatohepatitis / C.B. Forsyth [et al.] // Alcohol. – 2009. – March; 43(2). – P. 163–172.

Таблица 5

Динамика дисбактериоза у больных ССГ на фоне терапии, n (%)

Степень дисбактериоза	Исходно		Через 24 недели	
	Группа I n=56	Группа II n=47	Группа I n=56	Группа II n=47
Не выявлялся	-	-	43 (76,8)	-
I	8 (14,3)	8 (17,0)	12 (21,4)	5 (10,7)
II	29 (51,8)	24 (51,1)	1 (1,8)* 001 ***001	26 (55,3)
III	19 (33,9)	15 (31,9)	-	16 (34,0)

* – различия с исходными данными статистически достоверны (*05 – $p<0,05$; *01 – $p<0,01$; *001 – $p<0,001$).

*** – различия с группой больных, не получавших эубиотик статистически достоверны (***05 – $p<0,05$; ***01 – $p<0,01$; ***001 – $p<0,001$).

8. Liu, Z.H. Protective effects of *Lactobacillus plantarum* against epithelial barrier dysfunction of human colon cell line NCM460 / Z.H. Liu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010 Dec 7; 16(45). – P.5759-5765.

9. Cani, P.D. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia / P.D. Cani [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Nov; 50(11). – P. 2374-2383.

10. Сас, Е.И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 / Сас Евгений Иванович. – СПб., 2007. – 243с.

11. Гриневич, В.Б. Нарушения микробно-тканевого комплекса кишечника, как универсальный патогенетический механизм внутренних болезней. Учебно-методическое пособие / В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко, В.М. Добрынин и др. – СПб. – 2009. – 41 с.

Ю.А. Кравчук

Тел.: 8-911-215-80-33

E-mail: kravchuk2003@mail.ru

В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Е.И. Сас, Е.М. Решетнева Пребиотическая терапия в комплексном лечении больных смешанными стеатогепатитами // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 68–73.

PREBIOTIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH STEATOHEPATITIS MIXED

V.B. Grinevich, Y.A. Kravchuk, E.I. Sas, E.M. Reshetneva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

The efficiency of the use of prebiotic eubikor in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed (alcoholic and metabolic) etiology. The additional use of a prebiotic complex optimization by intestinal microbiota has led to reduced levels of serum cytokines (TNF- α and IL-1 β), reduction of insulin resistance according index calculated QUICKI and HOMA-IR. The result of treatment was significant regression eubikorom severity of clinical symptoms (abdominal pain, flatulence), the positive dynamics of biochemical parameters of blood serum (AST, ALT, GGT), improved morphological picture of the liver (steatosis reduction in the degree of activity and hepatitis).

Key words: steatohepatitis mixed, insulin resistance, cytokines, prebiotic, eubikor.

Authors

Y.A. Kravchuk

Tel.: 8-911-215-80-33

E-mail: kravchuk2003@mail.ru

V.B. Grinevich, Y.A. Kravchuk, E.I. Sas, E.M. Reshetneva Prebiotic therapy in complex treatment of patients with steatohepatitis mixed // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 68–73.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И МИКРОФОТОКОАГУЛЯЦИИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МАКУЛОПАТИИ ПРИ ОКОЛОСУБПОРОГОВЫХ РЕЖИМАХ ИЗЛУЧЕНИЯ ДИОДНОГО ЛАЗЕРА

А.С. Измайлов, Т.В. Коцур

Санкт-Петербургский филиал ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии, Санкт-Петербург, Россия

Современным стандартом лечения диабетического макулярного отека является лазерная коагуляция в макуле, эффективность которой была подтверждена в протоколах исследовательской группы Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1985–1990).

Более щадящее действие на сетчатку оказывает субпороговая микрофотокоагуляция (MicroPulse), которая приводит к появлению плохо различимых или невидимых ожогов сетчатки и зарекомендовала себя эффективной в лечении диабетического макулярного отека при отсутствии побочных эффектов, свойственных методике ETDRS (атрофия пигментного эпителия и сосудистой оболочки, снижение чувствительности сетчатки).

Эффективность микрофотокоагуляции может быть повышена при более плотном нанесении лазерных аппликаций, однако в современной литературе этому вопросу посвящены единичные публикации.

Ключевые слова: диабетическая макулопатия; диабетическая ретинопатия; сахарный диабет 2 типа; микрофотокоагуляция; околосубпороговая лазерная коагуляция.

Актуальность

Диабетическая ретинопатия (ДР) занимает лидирующее положение среди других причин слепоты населения экономически развитых стран, однако основной причиной утраты трудоспособности при сахарном диабете является диабетическая макулопатия (ДМ). Эффективность лазерной коагуляции при лечении ДМ была подтверждена в ходе многоцентрового рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [1] и в настоящее время лазеркоагуляция является стандартом лечения диабетического макулярного отека. Вместе с тем, применение лазеркоагуляции сопряжено с развитием посткоагуляционной атрофии оболочек глазного дна и снижением чувствительности сетчатки. В 1993 году J. Roeder et al. предложил для лечения диабетического макулярного отека использовать микрофотокоагуляцию (MicroPulse). При данном импульсно-периодическом режиме работы лазер генерирует излучение с длиной волны 0,8 мкм в виде «пачек» импульсов, в соотношении длительностей импульса и паузы в пачке 1 к 9 (10% дежурный цикл). При слабой пигментации тканей глазного дна и недостаточной мощности лазера продолжительность дежурного цикла может быть увеличена до 15–20% и более. При

микрофотокоагуляции используют минимальные, близкие к порогу повреждения сетчатки, уровни мощности лазерного излучения [2, 3]. Более поздние исследования D. Lavinsky et al. (2011) свидетельствуют об увеличении эффективности микрофотокоагуляции при более плотном нанесении ожогов сетчатки [4].

Помимо диабетического макулярного отека методика MicroPulse может с успехом применяться при ретинальных венозных окклюзиях, ретинитах Илса и Коатса, идиопатических перифовеальных телеангиоэктазиях, центральной серозной хориоретинопатии и других транссудативных макулопатиях.

Однако, несмотря на очевидные преимущества перед традиционной лазеркоагуляцией, методика микрофотокоагуляции пока не нашла широкого распространения в офтальмологии, поскольку опыт применения MicroPulse в лечении диабетической макулопатии практическими врачами достаточно противоречив. Кроме того, эффективность микрофотокоагуляции может быть повышена при более плотном нанесении лазерных аппликаций, что побудило нас провести собственное исследование.

Цель исследования – сравнение эффективности лазеркоагуляции в макулярной зоне по методике надпороговой фокальной «микрорешетки» зеленым лазером (0,532 мкм) и преиму-

щественно субпороговой микрофотокоагуляции высокой плотности диодным лазером (0,8 мкм) при диабетическом макулярном отеке. Срок наблюдения составил 4 мес.

Материалы и методы

В исследование было включено 28 пациентов (44 глаза) в возрасте 54–79 лет, из них – 16 женщин и 12 мужчин. Пациенты были разделены на 2 равные группы сравнения:

Первую группу (22 глаза) составили пациенты, подвергнутые лазеркоагуляции «зеленым» Nd:YAG лазером по методике фокальной «микрорешетки» (длительность импульса 0,1 с, диаметр пятна облучения 100 мкм, интервал между ожогами в диаметр ожога, мощность излучения лазера соответствовала 2 степени яркости ожога по F.A.L'Esperance (1985));

Вторую группу (22 глаза) были включены пациенты, которым была проведена микрофотокоагуляция высокой плотности диодным лазером (длительность импульса 0,2 с, дежурный цикл 10%, диаметр пятна облучения 100 мкм, интервал между лазерными аппликациями в 0–1 диаметр пятна облучения, мощность излучения лазера подбиралась до появления минимального ожога после 1–2 из 10 лазерных воздействий (преимущественно субпороговое облучение)).

Пациентам обеих групп было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки динамики макулярного отека применялась оптическая когерентная томография (HD-OCT Cirrus 4000 фирмы «Carl Zeiss Meditec»).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6,0». Результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка среднего. При статистическом анализе использовались непараметрические методы обработки данных. Для проверки гипотезы о равенстве двух средних зависимых выборок применялся Т-критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Предполагается, что при околопороговом (преимущественно субпороговом) воздействии на сетчатку лазера в режиме микрофотокоагуляции практически не наблюдается коагуляционный некроз фоторецепторов, термическому воздействию подвергаются гранулы меланина в клетках ПЭ, что оказывает стимулирующее действие на пигментный эпителий сетчатки.

В связи с этим допустимо очень плотное, практически без промежутков, нанесение лазерных аппликаций без риска получения скотом в поле зрения, что подтверждается данными пороговой автопериметрии. Кроме того, в процессе околопороговой коагуляции повреждения сетчатки не видны, поэтому технически крайне сложно исключить повторную обработку одного и того же участка сетчатки. Однако именно преимущественно субпороговый характер воздействия лазера позволяет пренебречь погрешностями такого рода и значительно увеличить полезную площадь обработанной сетчатки, увеличивая количество лазерных аппликаций (до 1000–1500 и более за сеанс лечения) без угрозы возникновения посткоагуляционной атрофии оболочек глазного дна с последующим угнетением чувствительности сетчатки, свойственных традиционной надпороговой лазерной коагуляции.

Надпороговая лазеркоагуляция по методике фокальной «микрорешетки» «зеленым» Nd:YAG лазером и преимущественно субпороговая микрофотокоагуляция диодным лазером в сроки наблюдения 4 мес. имеют сопоставимую клиническую эффективность в лечении ДМ. Результаты представлены в таблице 1.

После лазерного лечения «зеленым» лазером отмечен более выраженный регресс отека при большей толщине сетчатки, чем после около и субпороговой микрофотокоагуляции (уменьшение максимальной высоты отека на 50 мкм – 31,2% против 27,3% и на ≥ 100 мкм – 13,6% против 0%). В обеих группах сравнения после лечения отмечено достоверное уменьшение максимальной высоты сетчатки (1 группа: с $397 \pm 56,8$ мкм до 370 ± 69 мкм ($p=0,08$), 2 группа: с $368 \pm 38,6$ мкм до $345,2 \pm 23,4$ мкм ($p=0,009$)) (рис. 1, 2). В ближайшие сроки наблюдения острота зрения в исследуемых группах достоверно не отличалась.

Выводы

Преимущественно субпороговая микрофотокоагуляция высокой плотности диодным лазером и надпороговая лазерная коагуляция «зеленым» лазером по методике фокальной «микрорешетки» имеют сопоставимую эффективность в лечении диабетического макулярного отека, необходимы дополнительные исследования для совершенствования методики выполнения и увеличения эффективности применения микрофотокоагуляции в клинической практике.

Динамика изменения макулярного отека после надпороговой лазеркоагуляции по методике фокальной «микрорешетки» «зеленым» Nd:YAG лазером и субпороговой микрофотокоагуляцией доидным лазером высокой плотности. Срок наблюдения 4 месяца

Динамика отека через 4 месяца	22 глаза – лазерная коагуляция «зеленым» Nd:YAG лазером (0,532 мкм)	22 глаза – микрофотокоагуляция высокой плотности диодным лазером (0,8 мкм)
1. Уменьшение максимальной высоты отека на 50 мкм	31,2%	27,3%
2. Уменьшение максимальной высоты отека на 100 мкм	13,6%	0%
3. Уменьшение максимальной высоты сетчатки	с 397+56,8 мкм до 370+ 69 мкм p=0,08	с 368+ 38,6 мкм до 345+ 23,4 мкм p=0,009

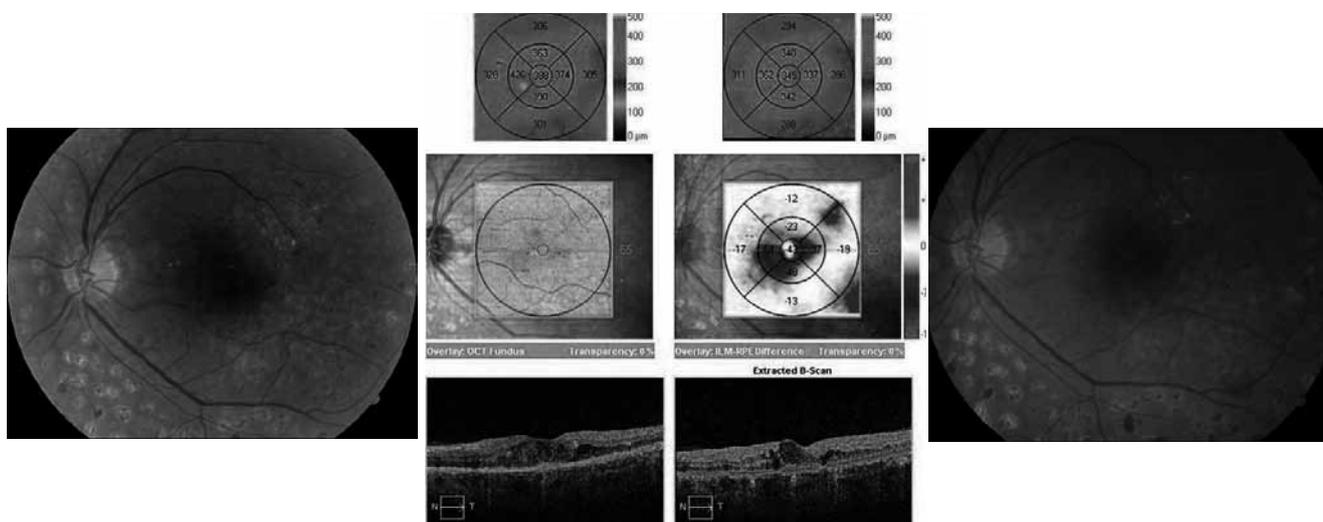


Рис. 1. Фотографии и данные оптической когерентной томографии до и через 4 мес. после лазерной коагуляции «зеленым» ND:YAG лазером (0,532 мкм) по методике «фокальной» микрорешетки. Уменьшение отека сетчатки после лечения. Слева – до лечения, справа – через 4 мес.

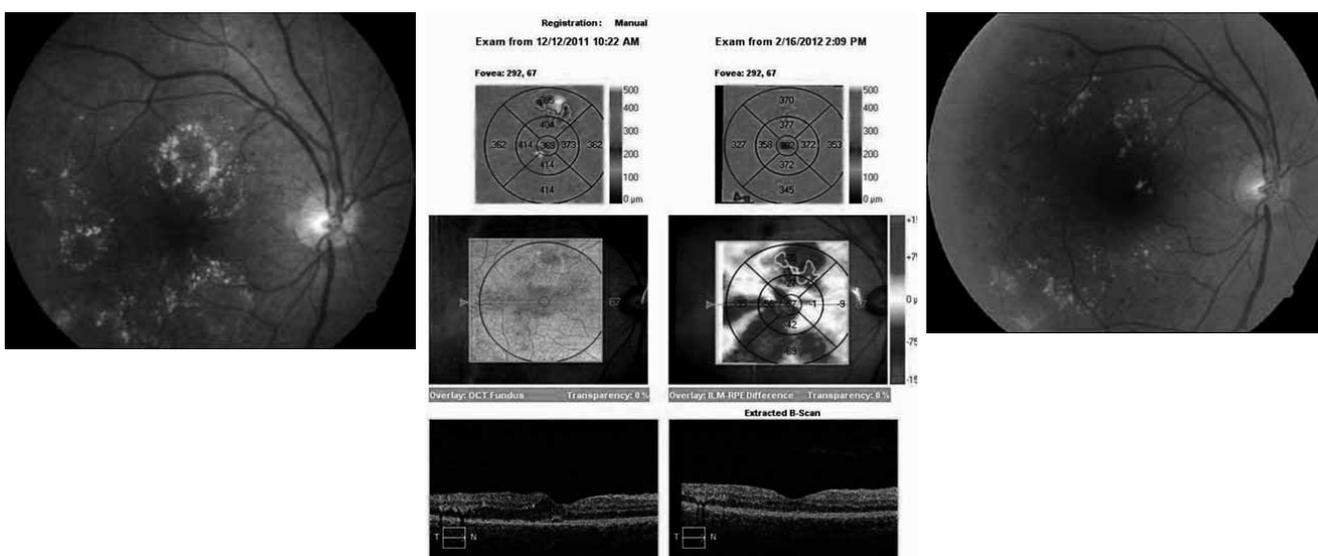


Рис. 2. Фотографии и данные оптической когерентной томографии до и через 4 мес. после микрофотокоагуляции диодным лазером (0,8 мкм) по методике решетки. Уменьшение отека сетчатки после лечения. Слева – до лечения, справа – через 4 мес.

Литература

1. ETDRS report number 19. Early treatment diabetic retinopathy study group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescent angiographic and other retinal characteristics at baseline // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113, № 9. – P. 1144–1155.

2. Roider J. Laser treatment of retinal diseases by subthreshold laser effects // Semin. Ophthalmology. – 1999. – Vol. 14 – P. 19–26.

3. Roider J., Michaud N.A., Flotte T.J. et al. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110, № 12. – P. 1786–1792.

4. Lavinsky D. et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for Diabetic Macular Edema // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52, № 7. – P. 4314–4323.

T.B. Kotsur

E-mail: tatiana781@yandex.ru

Измайлов А.С., Котур Т.В. Результаты лазерной коагуляции и микрофотокоагуляции высокой плотности при лечении диабетической макулопатии при околопороговых режимах излучения диодного лазера. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 74–77.

COMPARATIVE ESTIMATION OF LASER COAGULATION EFFICIENCY IN MACULAR AND MICROPHOTOCOAGULATION OF HIGH DENSITY IN DIABETIC MACULOPATHY TREATMENT

A.S. Izmaylov, T.V. Kotsur

FGBU MNTK Microsurgery of Rosmedtechnology named after acad.Fedorov S.N., St.-Peterburg

The modern standard of treatment of clinically significant diabetic macular edema is macular laser photocoagulation was suggested in the reports of the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1985-1990).

Subthreshold microphotocoagulation (MicroPulse) leads to developing barely visible or invisible retinal burns and also has been shown to be effective in treating macular edema with no side effects comparing with ETDRS methodic (retinal pigment and choroidal atrophy, decreasing of retinal sensitivity).

Effectiveness of microphotocoagulation may arise in high density laser applications, however in modern literature exists rare publications concerning this question.

Key words: diabetic maculopathy, diabetic retinopathy, diabetes of II type, microphotocoagulation, subthreshold laser coagulation.

Authors

Kotsur T.V.

E-mail: tatiana781@yandex.ru

Izmaylov A.S., Kotsur T.V. Comparative estimation of laser coagulation efficiency in macular and microphotocoagulation of high density in diabetic maculopathy treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 74–77.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОДНОМОМЕНТНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОТИКОВ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С – ОТСУТСТВИЕ ПОСТОЯНСТВА РИСКА

А.Н. Баринава^{1,3}, С.Л. Плавинский¹, Н.Х. Виноградова²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Открытый Институт Здоровья, Москва, Россия

³ Больница №2 ФКУЗ МСЧ № 78 ФСИН России, Россия

Лица, употребляющие наркотические средства путем их инъекционного введения (ПИН) имеют высокий риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, передающимися с кровью, поскольку зачастую используют совместно иглы, шприцы и другие приспособления для приготовления раствора наркотика и его употребления. В статье описана методология оценки интенсивности заражения гемоконтактными инфекциями в зависимости от стажа употребления инъекционных наркотических средств и пораженности гемоконтактными инфекциями. На основании данных полученных при обследовании 5429 ПИН в период с 2006 по 2013 годы было установлено, что риск заражения максимален в первые месяцы после начала употребления: интенсивность заражения - 0,38 (95%ДИ=0,24 .. 0,51) для ВИЧ-инфекции и 1,03 (95%ДИ=0,61 .. 1,46) для гепатита С. Показано, что далее риск значительно снижается, но не исчезает полностью. Проведена оценка базового репродуктивного числа для этих инфекций по регионам и периодам исследования. Продемонстрирована значимость используемого подхода для общественного здравоохранения.

Ключевые слова:

Инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) и синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) остаются важной проблемой для Российской Федерации. На 31/12/2013 кумулятивное число российских граждан, у которых были выявлены антитела к ВИЧ, составило 800531 человек. При этом число случаев СПИД составило 34473 и 28261 гражданин умерли с диагнозом СПИД [1]. Число зарегистрированных новых случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации составило 79782 случая, что на 17 тысяч больше, чем в 2011 году (62385 случаев). По данным на 1 ноября 2014 года общее число граждан России, инфицированных ВИЧ составило уже 864394 человек, при этом за 10 месяцев 2014 года умерло 17678 человек, что на 6,1% больше, чем за аналогичный период 2013 года. При этом заболевания продолжают концентрироваться в группах риска [2], таких как потребители инъекционных наркотиков (ПИН) и лица, оказывающие сексуальные услуги за плату (КСР).

Для организации профилактических мероприятий в отношении ВИЧ-инфекции чрезвычайно важно знать основные параметры эпидемиологического процесса. Одним из подходов при оценке заболеваемости являются математические модели [3], однако они опираются на значительное количество допущений. Поэтому

наиболее частым типом исследования является одномоментные обследования группы людей, например, относящейся к группам риска (потребители наркотиков, лица, оказывающие секс-услуги за плату и т.д.). В таких исследованиях измеряется распространенность (пораженность) инфекцией, которая отражает кумулятивную заболеваемость ВИЧ-инфекцией, а не риск заражения [4]. Ряд авторов указывают на то, что поведенческие данные, собираемые в дополнение к биологическим, могут помочь в оценке риска заражения и позволят предсказать изменения в заболеваемости ВИЧ-инфекцией [5, 6]. Рекомендации по проведению эпидемиологического надзора второго поколения базируются именно на этой идее и используют биологические и поведенческие данные для более адекватного понимания факторов, влияющих на развитие эпидемии [7-9].

Имеются многочисленные методологические сложности в сборе поведенческих данных в ряде групп риска, таких, например, как потребители инъекционных наркотиков (ПИН), в особенности если речь заходит об известном нежелательном поведении, например использовании для инъекции использованных ранее игл и шприцев. В отличие от биологических индикаторов, где определение случая может базироваться на результатах лабораторно - подтверж-

денных анализов, измерение поведения риска базируется на активном участии респондента – отказы отвечать на вопрос и нечестные ответы могут влиять на результаты оценки ситуации и приводить к недооценке или завышенной оценке риска [6, 10-13].

Измерение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в популяции ПИН является более адекватной оценкой рискованного поведения. Одним из методов оценки заболеваемости является метод оценки интенсивности заражения (англ. force of infection) на основе одномоментных исследований или данных эпидемиологического надзора [14, 15]. Под интенсивностью заражения понимают подшевую скорость сероконверсии, иными словами скорость, с которой в данной популяции лица, не страдающие инфекцией, заболевают. Для оценки интенсивности заражения могут быть использованы статистические модели, которые калибруются так, чтобы воспроизвести наблюдаемую пораженность инфекцией лиц с разным стажем поведения риска [16, 17] и, соответственно являются промежуточным звеном между «чистым» математическим моделированием и использованием только полученных в ходе наблюдения или обследования данных..

Рекомендации Всемирной Организации Здравоохранения и агентств ООН [8, 9] призывают использовать в рамках эпидемиологического надзора второго поколения как биологические, так и поведенческие данные для лучшего понимания факторов, которые влияют на развитие эпидемии в группах риска. Поэтому целью данной статьи было проанализировать интенсивность заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитом С среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики в 10 регионах Российской Федерации.

Материалы и методы

Данная работа основывается на результатах обследований, проводившихся в 10 регионах Российской Федерации. Исследование проводилось в 4 этапа в общей сложности в десяти регионах Российской Федерации, являвшихся участниками программы противодействия распространению ВИЧ/СПИД «ГЛОБУС» (Глобальное объединение усилий против СПИДа) на базе программ комплексной профилактики (ПКП) ВИЧ-инфекции, действовавших в этих регионах. Следует отметить, что в 2006 году исследование проходило в 10 регионах, в 2008 – в 9 регионах, в 2011 – в 8 регионах, в 2013 – в

6 регионах РФ с разной распространенностью ПИН. Изменение в количестве городов-участников связано с закрытием проектов в двух крупных городах Вологодской области (в 2008 г.) и Республики Бурятия (в 2009 г.), а также в связи с организационными трудностями из-за проведения Универсиады в Казани в республике Татарстан (2013 г.). Для опроса и тестирования в каждом регионе приглашались 300 человек: 100 человек – потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), являвшихся участниками программы комплексной профилактики ВИЧ-инфекции (лица, обратившиеся в проект за получением услуг впервые, не могли быть включены в это число); 100 ПИН, не являющихся участниками проектов, и 100 человек, занимающихся коммерческой секс-работой (КСР). В настоящей работе данные, полученные от КСР, не являвшихся ПИН, не используются. Детально методология исследования была описана ранее [18, 19].

Оценка интенсивности заражения ВИЧ-инфекцией и ХВГС проводилась по данным о распространенности этих заболеваний в группах, образованных разной продолжительностью употребления наркотиков. Данные о длительности употребления были взяты из ответов на вопросы и перекодированы в месяцы на основании срединной точки интервала, указанного в ответе на вопрос. Анализ интенсивности заражения по данным о серопревалентности является важным направлением исследований в современной статистической эпидемиологии [20], хотя он базируется на классических моделях передачи заразных заболеваний [21]. Было использовано несколько подходов к моделированию интенсивности заражения. На первом этапе была использована простейшая «каталитическая модель», в рамках которой интенсивность заражения признается не зависящей от стажа введения наркотиков. Эта модель была сравнена с рядом других моделей, описанных в главе 6 работы Hens и соавт. [20]. Результаты оценивались визуально, насколько модельные оценки распространенности инфекции в группах совпадают с истинными. Было установлено, что все более сложные модели не позволяют улучшить предсказательную силу модели, однако и «каталитическая модель» недостаточно хорошо оценивает интенсивность заражения и, соответственно, распространенности ВИЧ-инфекции и ХВГС у лиц с небольшим стажем употребления наркотиков. По этой причине для дальнейшего анализа были использованы модели Farrington

[16] и модель локально-постоянной (piecewise constant) интенсивности заражения [20]. Модель Farrington предполагает, что интенсивность заражения зависит от стажа употребления наркотиков (вначале линейно нарастает, затем экспоненциально снижается) и при этом существует специальный параметр – гамма – к которому стремится интенсивность заражения по мере увеличения стажа введения наркотиков. Такая модель хорошо описывает ситуацию с резкими изменениями интенсивности заражения на начальном этапе карьеры потребителя и стабилизации на определенном уровне на более поздних этапах. Модель локально-постоянной интенсивности заражения делит группу на подгруппы с разным стажем употребления и оценивает в каждой из них интенсивность заражения как постоянную величину. Данная методика не делает никаких предположений относительно формы зависимости интенсивности заражения от стажа, однако может зависеть от того, какие интервалы выбираются для анализа. Модель кусочно-постоянной интенсивности заражения была использована для данных, полученных от лиц, не обращавшихся в профилактические программы, а модель Farrington – для всех данных.

Распространенность ХВГС и ВИЧ-инфекции в зависимости от стажа употребления наркотиков также анализировалась в рамках коррелированной модели «хрупкости» [22], которая предполагает, что у каждого человека есть индивидуальный риск заражения («хрупкость»), которая моделируется как дополнительная случайная переменная. В рамках этой модели интенсивность заражения делится на компонент, являющийся общим для обоих заболеваний (k_0) и компонент, который является специфичным для каждой инфекции (k_1 и k_2 , соответственно). Расчет базового репродуктивного числа проводился в соответствии с подходами, описан-

ными в работе Farrington и соавт. [23], а также Whitaker и Farrington [24]. Он основывался на интегрировании полученных оценок интенсивности заражения на протяжении жизни потребителя (которая была принята равной 35 годам, однако поздние периоды не оказывали сильного влияния на оценку). Кроме того, анализ был дополнен оценкой базового репродуктивного числа по распространенности ВИЧ-инфекции и ХВГС среди лиц с наибольшим стажем употребления, т.н. «финальной пораженности» [25].

Анализ проводился при помощи системы SAS версия 9.3 (SAS Institute Inc., США) и R for Windows версия 2.13 (R Development Core Team, Австрия). Программный код для анализа был взят из публикации [20], а также являлся оригинальным, базировавшимся на формулах из опубликованных работ [25, 23, 24, 22]. Расчет доверительного интервала для кусочно-постоянной модели проводился на основе информационной матрицы (Hessian), полученной при запуске команды `nlm`, путем ее обращения (команда системы R `solve`) и извлечения квадратного корня из диагональных элементов, что давало стандартную ошибку анализируемого параметра. В остальных случаях доверительный интервал оценивался на основе стандартной ошибки вычисленной соответствующим алгоритмом пакетов прикладных статистических программ или напрямую был взят из данных анализа. Пограничный уровень доверительной вероятности был принят равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Результаты оценки пораженности участников исследования ВИЧ-инфекцией и гепатитом С (ХВГС) в зависимости от стажа употребления наркотиков приведена в таблице 1.

Как видно из этой таблицы, с увеличением стажа потребления наркотиков, процент лиц,

Таблица 1

Доля лиц, инфицированных ВИЧ и гепатитом С, в зависимости от длительности употребления

Длительность употребления наркотиков/	ВИЧ		Гепатит С	
	Участие в ПКП ВИЧ-инфекции		Участие в ПКП ВИЧ-инфекции	
	нет	да	нет	да
До года	14,3% (22/154)	23,6% (26/110)	29,9% (46/154)	40,0% (44/110)
1-2 года	24,0% (101/420)	20,7% (75/362)	51,9% (218/420)	47,5% (172/362)
от 3 до 6 лет	26,8% (219/817)	28,5% (268/940)	70,5% (576/817)	75,2% (707/940)
от 7 до 10 лет	29,6% (130/439)	29,3% (227/776)	82,9% (364/439)	80,9% (628/776)
более 10 лет	28,4% (164/578)	34,5% (287/833)	83,9% (485/578)	84,4% (703/833)

у которых выявлялся ХВГС или ВИЧ-инфекция нарастал. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что и у лиц, которые употребляют наркотики до года, пораженность ВИЧ-инфекцией и ХВГС была высока. ХВГС было поражено около 30% лиц, которые не участвовали в ПКП ВИЧ-инфекции и 40% лиц, обращавшихся в программы. Для ВИЧ-инфекции соответствующие значения были равны 14% и 24%. Высокая пораженность лиц, которые недавно стали употреблять наркотики и обратились в программу профилактики ВИЧ-инфекции показывает, что исходно эта группа имеет более высокий риск заражения, видимо, ввиду некоторых поведенческих особенностей. При детальном рассмотрении таблицы 1 можно заметить, что у лиц, которые употребляют наркотики более двух лет пораженность и ВИЧ-инфекцией и ХВГС выше, однако различия были не настолько выражены, как было бы, если бы интенсивность заражения оставалась неизменной.

Как упоминалось выше, под интенсивностью заражения понимают вероятность незараженного лица заразиться. Этот показатель зависит от распространенности заболевания и его заразности. Интенсивность заражения является важнейшим показателем эпидемического процесса и, при выполнении ряда допущений, может быть оценена из данных о распространенности заболевания и длительности нахождения людей в группе риска. Предполагая, что большинство ПИН до начала употребления наркотиков не имели ВИЧ-инфекции, пораженность ВИЧ-инфекцией должна зависеть от стажа употребления наркотиков – чем больше стаж, тем выше должна быть пораженность. Как видно из таблицы 1, в общем это правило выполняется. Однако пораженность лиц, которые употребляют наркотики от 3 до 6 лет и тех, кто употребляет более 10 лет, отличается не сильно, поэтому можно предполагать, что интенсивность заражения у лиц с большим стажем потребления ниже, чем у лиц с небольшим стажем.

Изучение интенсивности заражения гепатитом В (ХВГВ) и ХВГС потребителей инъекционных наркотиков в Англии и Уэльсе показало, что риск заражения наивысший в первый год после начала употребления наркотиков (интенсивность заражения для тех, кто только начал употреблять наркотики в 1999-2003 составила для ХВГВ 0.108 95% доверительный интервал (ДИ)= 0.084-0.133, для ХВГС 0.161, 95% ДИ= 0.131-0.194). Для лиц, употребляющих наркотики дольше она составила - для ХВГВ 0.035 (95%ДИ= 0.020-0.060), а для ХВГС 0.053 (95% ДИ= 0.031-0.086), хотя доказательств гетерогенности по поведению риска найти не удалось [17].

Оценка интенсивности заражения ХВГС в Глазго (Шотландия), также показала, что лица с небольшим стажем употребления наркотиков имеют наибольший риск заражения [26]. Анализ, выполненный на нескольких популяциях ПИН в Европе, продемонстрировал, что лица, недавно начавшие принимать наркотики, имеют повышенный риск заражения в сравнении с лицами с большим стажем употребления. Кроме того, интенсивность заражения была различной в разных популяциях [27]. Интенсивность заражения ВИЧ-инфекцией и ХВГС была выше у тех, кто употребляет наркотики менее года в сравнении с тем, кто употребляет наркотики дальше в группе ПИН из Москвы, Волгограда и Барнаула [28]. При этом в последнем исследовании интенсивность заражения ХВГС составила 0,55 (95%ДИ=0,42-0,70) для тех, кто употребляет наркотики менее года и 0,13 (95%ДИ=0,07-0,20) для тех, кто употребляет наркотики от 1 года до 5 лет. Для ВИЧ-инфекции соответствующие значения составили 0,07 (95%ДИ=0,05-0,10) и 0 (95%ДИ=0,0-0,01).

В настоящем исследовании интенсивность заражения была первоначально оценена с помощью локально-постоянной модели и результаты данного анализа приведены в таблице 2.

Таблица 2

Оценка интенсивности заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитом С среди лиц, не участвовавших в профилактических программах, в зависимости от стажа употребления

Стаж употребления	Интенсивность заражения (на год)	
	ВИЧ	Гепатит С
до 7 месяцев	0,38 (95%ДИ=0,24 .. 0,51)	1,03 (95%ДИ=0,61 .. 1,46)
8-12 месяцев	0,09 (95%ДИ=0,00 .. 0,29)	0,20 (95%ДИ=0,00 .. 0,79)
от 1 года до 6 лет	0,03 (95%ДИ=0,01 .. 0,04)	0,19 (95%ДИ=0,15 .. 0,23)
более 7 лет	0,01 (95%ДИ=0,00 .. 0,02)	0,12 (95%ДИ=0,08 .. 0,15)

Как видно из этой таблицы, вероятность заражения максимальна в первые семь месяцев после начала употребления наркотиков. Интенсивность заражения в годовом исчислении достигает 38 случаев на 100 человек для ВИЧ-инфекции и 103 случаев для ХВГС. Иными словами, если бы такая интенсивность заражения сохранялась длительный период времени, все ПИН оказались бы зараженными этими инфекциями (ХВГС – менее, чем за год, ВИЧ-инфекцией – менее, чем за три года). Однако, как показывает модель, через 7 месяцев после начала употребления интенсивность заражения резко падает и остается на таком пониженном уровне для ХВГС на срок до семи лет, а для ВИЧ-инфекции снижается при превышении стажа потребления в один год. У лиц со стажем употребления более семи лет, интенсивность заражения как ВИЧ-инфекцией, так и ХВГС снижается еще больше. Полученные оценки близки к данным Platt и соавт. [28] и показывают, что риск заражения является максимальным в первые месяцы после того, как ПИН начинает употреблять наркотики, а затем значительно падает. При этом анализ ответов на вопросы о поведении риска (совместное использование игл и шприцев) не указывает на резкое изменение такого поведения, аналогично тому, что было обнаружено в других городах Российской Федерации [28].

Для оценки интенсивности заражения среди лиц со значительным стажем потребления была использована модель Farrington, один из параметров которой как раз оценивает конечную интенсивность заражения, которая сохраняется среди лиц со значительным стажем потребления (таблица 3).

Таблица 3

Оценка конечной интенсивности заражения (параметр гамма и 95% ДИ) для лиц, участвовавших и не участвовавших в профилактических программах по модели Farrington

	Участвовали в ПКП	Не участвовали в ПКП
ВИЧ	0,017 (0,009..0,026)	0,013 (0,005..0,022)
Гепатит С	0,103 (0,049..0,158)	0,155 (0,132..0,178)

Как видно из этой таблицы, финальная интенсивность заражения была отлична от нуле-

вой, и не отличалась значимо среди участников ПКП ВИЧ-инфекции и лиц, в программах не участвовавших (надо отметить, что человек с длительным стажем употребления мог недавно обратиться в программу ПКП ВИЧ-инфекции, поэтому данные результаты нельзя использовать для анализа эффективности этих программ). Тот факт, что финальная интенсивность достоверно ($p < 0.05$) отличалась от нулевого значения, говорит о том, что даже лица с длительным стажем употребления наркотиков имеют риск заразиться, однако он существенно ниже, чем риск у лиц, которые начали употреблять наркотики недавно. Этот риск стабилизируется примерно на уровне 1-2 случаев в год для ВИЧ-инфекции и 10-15 случаев для ХВГС. Таким образом, даже среди лиц с большим стажем сохраняется поведение риска, которое приводит к инфицированию.

Для уточнения получаемых результатов было проведено совместное моделирование интенсивности заражения ВИЧ-инфекцией и ХВГС на основе концепции «связанной хрупкости», т.е. наличия индивидуального риска заражения обеими инфекциями, причем этот риск различается у разных участников, однако путь заражения является общим (или похожим). Этот анализ показал, что, во-первых, оценки очень чувствительны к тому, какая популяция включается. Когда в анализ были включены все ПИН, обследованные в 2011-2013 годах, то выяснилось, что между интенсивностью заражения ВИЧ и ХВГС существует выраженная связь ($r = 0.628$, $p < 0.001$). При этом для ВИЧ существовало два компонента (коэффициент индивидуальности $k_1 = 0.504$, $p = 0.012$ и общий коэффициент $k_0 = 0.117$, $p = 0.005$), для ХВГС компонент индивидуальности был фактически равен нулю. Соответственно, можно было предположить, что эти данные указывает на важность двух путей заражения для ПИН, тогда как для ХВГС важен только один путь, совпадающий с одним из путей заражения ВИЧ (возможно, речь идет о половом и парентеральном путях, однако однозначно утверждать это на основе полученных данных нельзя). В случае анализа данных за 2006 – 2008 год столь очевидных результатов получить не удалось, хотя тенденция была аналогичной (коэффициент корреляции $r = 0.658$, $p < 0.001$, индивидуальный компонент для ВИЧ $k_1 = 0.021$, $p = 0.103$, общий компонент $k_0 = 0.027$, $p = 0.106$). Детальная оценка компонентов была невозможна, поскольку модель предсказывала очень быстрое поражение инфекциями в на-

чальном периоде со значимой стабилизацией в более поздних периодах на низком уровне, не дающем возможности детально различать индивидуальный и общий компоненты. Тем не менее, можно было утверждать, что в популяции ПИН заражение ВИЧ-инфекцией и ХВГС имеет как общие, так и индивидуальные характеристики, возможно связанные с путями передачи или особенностями поведенческих практик.

Поскольку было установлено, что интенсивность заражения максимальна в начальном периоде употребления наркотиков, интересно было попытаться проанализировать интегративный показатель для оценки распространения инфекции, а именно базовое репродуктивное число, под которым понимают то количество случаев заболевания, которое может породить один инфицированный человек, попавший в полностью уязвимую популяцию. Для оценки этого числа по данным о пораженности инфекцией необходимо вначале оценить интенсивность заражения с помощью определенной модели, а затем, используя эту модель, оценить репродуктивное число, проинтегрировав риски заражения на протяжении всего периода жизни инфицированного пациента (или периода его заразности). Поскольку в данном исследовании использовались две модели – модель Farrington и кусочно-постоянная модель – то вначале было проведено сравнение результатов, получаемых этими двумя моделями на популяции лиц, не участвовавших в ПКП ВИЧ-инфекции. Было

установлено, что для гепатита С репродуктивное число при использовании кусочно-постоянной модели составляет 10,22, а для ВИЧ-инфекции – 2,38 (при игнорировании данных первого месяца число падало до 9,46 и 2,17, соответственно). При использовании модели Farrington соответствующие значения составили 1,17 для ХВГС и 2,36 для ВИЧ. При учете первого месяца значения поднимались до 7,05 для ВИЧ-инфекции и 9,27 для гепатита С. Интересно, что использование метода «финальной пораженности» [25] дает оценки 1,7 для ВИЧ-инфекции и 2,2 – для гепатита С. Поскольку для оценки кусочно-постоянной модели требовалось больше данных, то в дальнейшем анализе была использована только модель Farrington. Кроме того, поскольку, как показано выше, между участниками ПКП ВИЧ-инфекции и не участниками не было выраженных различий с точки зрения оценки интенсивности заражения, то для анализа – для повышения стабильности оценок – данные участников и не участников ПКП ВИЧ-инфекции были объединены. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Как видно в этой таблице, если из анализа исключались данные первого месяца, базовое репродуктивное число было больше единицы практически во всех регионах как для ХВГС, так и для ВИЧ-инфекции, единственным исключением были оценки для 2006-2008 годов для ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан (г. Казань). Необходимо отметить, что практически

Таблица 4

Оценка базового репродуктивного числа для ВИЧ и ХВГС, по регионам и временным периодам¹. Данные отсортированы в порядке убывания оценок базового репродуктивного числа для ВИЧ-инфекции в 2011-2013 годах

Регион	Число обследованных		ВИЧ		ХВГС	
	2006-2008	2011-2013	2006-2008	2011-2013	2006-2008	2011-2013
Томская область	340	340	0,96	3,23	1,13	1,37
Санкт-Петербург	427	580	2,94	1,87	1,93	4,14
Красноярский край	283	285	1,04	1,79	1,48	1,62
Тверская область	142	196	1,12	1,15	1,20	1,72
Оренбургская область	291	121	1,52	1,10	1,19	1,16
Республика Татарстан	491	167	0,81	1,09	1,26	1,39
Нижегородская области	311	335	1,01	1,08	1,31	1,31
Псковская область	284	411	1,02	1,00	1,82	1,33
Республика Бурятия	322		2,69		1,10	
Вологодская область	93		1,01		1,51	
Все регионы	2994	2435	1,05	1,39	1,14	1,36

¹ С вычетом данных за первый месяц

во всех регионах между 2006-2008 и 2011-2013 годами базовое репродуктивное число выросло, что указывает на возможный рост опасного поведения или изменения практик, которые приводят к заражению. Такое предположение можно сделать, поскольку базовое репродуктивное число зависит от числа контактов, создающих угрозу заражения и от вероятности заражения при таких контактах. Оценки в целом по всем регионам продемонстрировали рост базового репродуктивного числа почти на 30%. Интересным исключением был г. Санкт-Петербург, где оценки показывали снижение репродуктивного числа для ВИЧ-инфекции при его росте для ХВГС. Согласно полученным данным, в Санкт-Петербурге каждый инфицированный ПИН мог заразить 2-3 человек ВИЧ-инфекцией и 2-4 человек – ХВГС.

Вместе с тем следует помнить, что для данного анализа была исключена интенсивность заражения и связанные с ней возможные случаи инфекции в течение первого месяца после начала потребления наркотиков инъекционным путем. Если такие данные включались, оценки становились менее стабильными и четкого роста между периодами выявить не удавалось. Учитывая тот факт, что оценка базового репродуктивного числа сильно зависела от модельного предсказания интенсивности заражения в первый месяц, следует вспомнить, что ряд авторов отмечают, что для инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ или герпес зостер, базовое репродуктивное число не имеет простой интерпретации и одна цифра не полностью может описать пороговые изменения в распространении инфекции

[29]. Вместе с тем, полученные данные показывают, что во всех регионах сохраняются условия для дальнейшего распространения ВИЧ-инфекции и гепатита С, даже если рекрутирование новых потребителей мгновенно прекратится.

В целом полученные в нашем исследовании данные подтверждают, что интенсивность заражения ПИН как ВИЧ-инфекцией, так и ХВГС максимальна в начальном периоде употребления, в первые месяцы. Данный результат крайне важен, поскольку даже краткосрочное “экспериментирование” с инъекционными психоактивными средствами может с высокой степенью вероятности привести к заражению. Более того, общая заболеваемость ВИЧ - инфекцией определяется не столько размером популяции потребителей, сколько числом лиц, начинающих

принимать наркотики. Следовательно, снижение числа лиц, экспериментирующих с наркотическими веществами, окажет значимое влияние на ситуацию с заболеваемостью гемоконтактными инфекциями. Поскольку исследования поведенческих особенностей ПИН не указывают на выраженные различия в частоте поведения риска, необходимо с осторожностью относиться к непрямым оценкам заболеваемости, которые строятся, например, на основе данных о частоте инъекций или самоотчете о совместном использовании игл и шприцев. Поскольку наивысшая интенсивность заражения наблюдается в первые месяцы после начала употребления наркотиков инъекционным путем, базовое репродуктивное число (количество вторичных случаев инфекции от одного зараженного в полностью уязвимой популяции) зависит от адекватного изучения и моделирования ситуации в эти месяцы. На более поздних сроках число вторичных случаев падает и поэтому при снижении числа новых потребителей репродуктивное число¹ с высокой степенью вероятности станет меньше единицы, т.е. число новых случаев инфекции будет меньше, чем число лиц, которые выбывают из популяции инфицированных.

Ранее нами было показано, что участие в ПКП ВИЧ-инфекции приводит к значимому снижению вероятности заражения ВИЧ-инфекцией [19, 30]. Учитывая полученные результаты о том, что интенсивность заражения по данным о серопревалентности не демонстрирует сильных различий между группами, можно говорить о том, что многие участники ПКП заразились до присоединения к программе. Поскольку интенсивность заражения крайне высока в первые месяцы после начала употребления, программы ПКП ВИЧ-инфекции способствуют, в первую очередь, снижению вероятности передачи ВИЧ-инфекции новым потребителям. В то же время, выявленный в данном исследовании, в противоположность исследованию Platt и соавт [28], ненулевой риск заражения гемоконтактными инфекциями у ПИН со значительным стажем указывает на то, что эта группа также должна получать помощь не только в избавлении от зависимости, но и профилактическую помощь в отношении ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.

Результаты проведенного анализа также предполагают, что регистрируемая заболеваемость гемоконтактными инфекциями может

¹ Произведение базового репродуктивного числа на долю уязвимых лиц, оставшихся в популяции

быть нестабильной, поскольку она сильно зависит от появления в популяции новых потребителей. Это также позволяет объяснить быстро меняющиеся в течение короткого промежутка времени оценки заболеваемости, найденные другими авторами. Так, в когорте ПИН в Санкт-Петербурге в 2002 году оценки заболеваемости ВИЧ-инфекцией составили 4,5 на 100 ЧЛН [31]. В 2005-2008 годах измеренная по методу ретроспективной когорты заболеваемость составила 14,1 (95%ДИ=10,7-17,6) на 100 ЧЛН, при этом использование коррекции с иммуноферментным анализом давало оценку заболеваемости в 23,9 (95%ДИ=17,8-30,1) и 25,5 (95%ДИ=18,9-32,0) на 100 ЧЛН [32]. Оценки заболеваемости в контрольной группе РКИ, проводившегося в Санкт-Петербурге в 2004-2007 годах составили 19,57 (95%ДИ=10,74-35,65) на 100 ЧЛН [33]. Полученные в нашем исследовании данные объясняют, что когда речь идет о группе ПИН со стажем введения наркотиков более года, оценки вероятности заражения ВИЧ-инфекцией близки к 1 - 4 случаям на 100 человек в год (см. табл.2), а вот если в группе ПИН есть лица с малым стажем употребления, то риск повышается в разы. Интересно, что оценки заболеваемости по поведенческим данным дают значения, близкие к таковым для лиц с длительным стажем употребления, что всегда порождает вопрос о том, как при заболеваемости в 1-4 случая в год пораженность за короткий период может достигать 30-40% и более. Результаты данного, и других упоминавшихся выше исследований, показывают, что малый стаж употребления наркотиков является дополнительным фактором риска заражения, не объясняющийся измеряемыми поведенческими характеристиками. Это указывает на то, что при изучении распространения гемоконтактных инфекций среди ПИН обязательным является учет стажа потребления наркотических средств.

В заключении необходимо отметить, что оценки рисков должны быть многокомпонентными, включать в себя данные из различных источников, полученные с помощью разных моделей. Хотя изложенная в работе методология также имеет ряд недостатков – она сильно полагается на адекватную спецификацию статистической модели, зависит от правдивости ответов на вопросы о стаже потребления и особенностей регистрации стажа (чем меньше категорий указано в анкете, тем сложнее моделирование) – эта методология дает важную дополнительную информацию о распространении заболеваний.

Видно, что полученные с ее помощью оценки позволяют преодолеть ряд проблем, связанных с использованием поведенческих данных, а также получить результаты, не требующие длительного наблюдения в рамках когортного исследования. Изложенная в работе методология может применяться при анализе интенсивности заражения другими инфекциями и является важным и удобным инструментом для планирования мероприятий общественного здравоохранения. Кроме того, чрезвычайно важно, чтобы полученные данные использовались при проведении профилактических программ направленных на население в целом, поскольку они дополнительно подтверждают риск даже «экспериментирования» с инъекционными наркотиками. Научное обоснование утверждений, используемых при проведении профилактических мероприятий, и предоставление фактической базы является важным компонентом обеспечения общественного здоровья.

Литература

1. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В. и др. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 39. – Москва : Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2014. – С. 53.
2. Барина А. Н., Плавинский С. Л., Ершина К. М., Кубасова К. А. Группы риска как основной источник заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), в Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4. – № 4. – С. 97–102.
3. Плавинский С. Л., Барина А. Н., Разновский К. И. Сексуальное поведение, венерические болезни и гетеросексуальная эпидемия ВИЧ-инфекции – некоторые результаты математического моделирования // Российский семейный врач. – 2007. – № 3. – С. 30–37.
4. Garnett G. P., Garcia-Calleja J. M., Rehle T., Gregson S. Behavioural data as an adjunct to HIV surveillance data // Sex Transm Infect. – 2006. – Vol. 82 Suppl 1. – P. 57–62.
5. Diaz T., De Cock K., Brown T. et al. New strategies for HIV surveillance in resource-constrained settings: an overview // AIDS. – 2005. – Vol. 19 Suppl 2. – P. 1–8.
6. Zaba B., Slaymaker E., Urassa M., Boerma J. T. The role of behavioral data in HIV surveillance // AIDS. – 2005. – Vol. 19 Suppl 2. – P. 39–52.
7. Rehle T., Lazzari S., Dallabetta G., Asamoah-Odei E. Second-generation HIV surveillance: bet-

- ter data for decision-making // *Bull. World Health Organ.* – 2004. – Vol. 82. – № 2. – P. 121–127.
8. Pisani E. Guidelines for second generation HIV surveillance: the next decade. – Geneva : WHO/UNAIDS, 2000. – 48 p.
9. Calleja J. M. G., Pervilhac C. Initiating second generation HIV surveillance systems: practical guidelines. – Geneva : WHO/UNAIDS, 2002. – 28 p.
10. McGarrigle C. A., Fenton K. A., Gill O. N. et al. Behavioural surveillance: the value of national coordination // *Sex Transm Infect.* – 2002. – Vol. 78. – № 6. – P. 398–405.
11. Darke S. Self-report among injecting drug users: a review // *Drug Alcohol Depend.* – 1998. – Vol. 51. – № 3. – P. 253–263.
12. Iguchi M. Y., Bux D. A. Reduced probability of HIV infection among crack cocaine-using injection drug users // *Am J Public Health.* – 1997. – Vol. 87. – № 6. – P. 1008–1012.
13. Bluthenthal R. N., Do D. P., Finch B. et al. Community characteristics associated with HIV risk among injection drug users in the San Francisco Bay Area: a multilevel analysis // *J Urban Health.* – 2007. – Vol. 84. – № 5. – P. 653–666.
14. Андерсон Р., Мэй Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. / Под ред. Г. И. Марчука. – Москва : Мир, 2004. – 783 с.
15. Hope V. D., Judd A., Hickman M. et al. HIV prevalence among injecting drug users in England and Wales 1990 to 2003: evidence for increased transmission in recent years // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19. – № 11. – P. 1207–1214.
16. Farrington C. P. Modelling forces of infection for measles, mumps and rubella // *Stat Med.* – 1990. – Vol. 9. – № 8. – P. 953–967.
17. Sutton A. J., Gay N. J., Edmunds W. J. et al. Modelling the force of infection for hepatitis B and hepatitis C in injecting drug users in England and Wales // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 93.
18. Плавинский С. Л., Барина А. Н., Бобрик А. В. и др. Сексуальное поведение ВИЧ-инфицированных лиц группы риска. необходимость дальнейшего усиления профилактической работы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 102–108.
19. Плавинский С. Л., Бобрик А. В., Барина А. Н. и др. Эффективность программ снижения вреда для предотвращения распространения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // *Российский семейный врач.* – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 20–24.
20. Hens N., Shkedy Z., Aerts M. et al. Modeling infectious disease parameters based on serological and social contact data: a modern statistical perspective. – New York : Springer Science + Business Media, 2012. – 300 p.
21. Барина А. Н., Плавинский С. Л. Использование модуляторов иммунного ответа при урогенитальном хламидиозе. математическое моделирование эпидемического процесса заболеваемости урогенитальным хламидиозом // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2010. – № 2. – С. 96–99.
22. Hens N., Wienke A., Aerts M., Molenberghs G. The correlated and shared gamma frailty model for bivariate current status data: an illustration for cross-sectional serological data // *Stat Med.* – 2009. – Vol. 28. – № 22. – P. 2785–2800.
23. Farrington C. P., Kanaan M. N., Gay N. J. Estimation of the basic reproduction number for infectious diseases from age-stratified serological survey data // *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics).* – 2001. – Vol. 50. – № 3. – P. 251–292.
24. Whitaker H. J., Farrington C. P. Estimation of infectious disease parameters from serological survey data: the impact of regular epidemics // *Statistics in medicine.* – 2004. – Vol. 23. – № 15. – P. 2429–2443.
25. Heffernan J. M., Smith R. J., Wahl L. M. Perspectives on the basic reproductive ratio // *J R Soc Interface.* – 2005. – Vol. 2. – № 4. – P. 281–293.
26. Sutton A. J., McDonald S. A., Palmateer N. et al. Estimating the variability in the risk of infection for hepatitis C in the Glasgow injecting drug user population // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – Vol. 140. – № 12. – P. 2190–2198.
27. Sutton A. J., Hope V. D., Mathei C. et al. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15. – № 11. – P. 809–816.
28. Platt L., Sutton A. J., Vickerman P. et al. Measuring risk of HIV and HCV among injecting drug users in the Russian Federation // *Eur J Public Health.* – 2009. – Vol. 19. – № 4. – P. 428–433.
29. Vynnycky E., Fine P. E. The long-term dynamics of tuberculosis and other diseases with long serial intervals: implications of and for changing reproduction numbers // *Epidemiol. Infect.* – 1998. – Vol. 121. – № 2. – P. 309–324.
30. А. Н. Барина С. Л. Плавинский К. М. Е. Инфекции, передающиеся половым путем в

группах риска в России. – Санкт-Петербург : СПб ИОЗ, 2012. – 185 с.

31. Kozlov A. P., Shabolta A. V., Toussova O. V. et al. HIV incidence and factors associated with HIV acquisition among injection drug users in St Petersburg, Russia // AIDS. – 2006. – Vol. 20. – № 6. – P. 901–906.

32. Niccolai L. M., Verevchkin S. V., Toussova O. V. et al. Estimates of HIV incidence

among drug users in St. Petersburg, Russia: continued growth of a rapidly expanding epidemic // Eur J Public Health. – 2011. – Vol. 21. – P. 613–619.

33. Hoffman I. F., Latkin C. A., Kukhareva P. V. et al. A peer-educator network HIV prevention intervention among injection drug users: results of a randomized controlled trial in St. Petersburg, Russia // AIDS Behav. – 2013. – Vol. 17. – № 7. – P. 2510–2520.

С.Л. Плавинский

Тел.: (812) 303-50-00, доб. 5401

E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Барина А.Н., Плавинский С.Л., Виноградова Н.Х. Использование одномоментных данных для оценки интенсивности заражения потребителей инъекционных наркотиков ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С – отсутствие постоянства риска // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 78–87.

USE OF CROSS-SECTIONAL DATA TO ESTIMATE FORCE OF INFECTION FOR HIV INFECTION AND HEPATITIS C – ABSENCE OF CONSTANT RISK

A. N. Barinova^{1,3}, S.L. Plavinski¹, N.H. Vinogradova²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Open Health Institute, Moscow, Russia

³Hospital № 2, Medical-Sanitary Unit № 78 Federal Correction Service of Russia, Russia

Injecting drug users (IDU) have high risk of acquisition of HIV and other blood-borne viruses, because they frequently share needles, syringes and other injecting paraphernalia. The article describes methodology of estimating force of infection for blood-borne diseases from data on prevalence and injection length. Based on results from 5429 IDU surveyed between 2006 and 2013 it was found that force of infection is at maximum during first months after starting injecting - 0,38 (95%CI=0,24 .. 0,51) for HIV infection and 1,03 (95%CI=0,61 .. 1,46) for hepatitis C. After that risk of infection significantly decrease but is not zero. Also basic reproductive rate by regions and periods of study was estimates. Importance of this approach for public health is demonstrated.

Keywords:

Authors

Plavinski S.L.

Tel.: (812) 303-50-00, 5401

E-mail: s.plavinskij@szgmu.ru

Barinova A.N., Plavinski S.L., Vinogradova N.H. Use of cross-sectional data to estimate force of infection for HIV infection and hepatitis C – absence of constant risk // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 78–87.

СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.В. Старевская^{1,2}, *М.М. Голобородько*¹, *О.В. Берлева*¹, *С.В. Барашкова*¹, *И.Ю. Мельникова*³,
*В.Ю. Детков*¹, *В.П. Молодцова*²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Детская городская больница №19 им. К.А. Раухфуса, г. Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт пульмонологии, г. Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Обследованы 42 ребенка с заболеваниями органов дыхания, осложненными дыхательной недостаточностью для определения характера воспалительных изменений трахеобронхиального дерева (ТБД) и состояния мукоцилиарной системы. У детей с острыми заболеваниями органов дыхания чаще выявляется нейтрофильное воспаление слизистой ТБД, у детей с хроническими заболеваниями легких чаще отмечалось лимфоцитарно-эозинофильное воспаление слизистой ТБД, выраженная метаплазия и дистрофия мерцательного эпителия. У 10% детей выявлены первичные двигательные нарушения мукоцилиарного аппарата (полное отсутствие подвижности ресничек).

Ключевые слова: дети, дыхательная недостаточность, бронхоскопия, морфологические изменения, мукоцилиарная система.

Актуальность

Органы дыхания, являясь своеобразным биологическим фильтром, обеспечивают поступление в организм кислорода, необходимого для получения энергии и предохраняют от повреждающего воздействия различных патогенных эндогенных и экзогенных факторов [1, 2, 3, 4–6]. Очищение органов дыхания обеспечивается за счет работы мукоцилиарной системы, кашлевого и чихательного рефлексов, а также функциональной активности альвеолярных макрофагов [7–9]. Мукоцилиарная система (МЦС) является важной составной частью врожденной защитной системы респираторного тракта, это неспецифический механизм, осуществляющий местную защиту слизистой оболочки органов дыхания от внешних воздействий, включая инфекцию. Основными звеньями МЦС являются реснитчатый аппарат бронхов, перилиарный слой секрета и собственно слизь, эффективность взаимодействия которых определяется мукоцилиарным клиренсом (МЦК). Аппарат МЦК состоит из реснитчатых клеток, непосредственно ресничек, и их эффективное колебание (нормальная мукоцилиарная активность) обеспечивает проксимальное движение слизи [10, 11–13].

Изучение МЦС, ее очистительной функции началось в первые десятилетия XX века, причем приоритет в известной степени принадлежал российским ученым, в частности, В.И. Кобылянскому [10]. Большая часть научных работ посвящена осо-

бенностям МЦС при бронхолегочных заболеваниях у взрослых [14–19]. У детей эта проблема изучена недостаточно и не всегда привлекает должное внимание исследователей и клиницистов. Неблагоприятная экологическая ситуация, воздействие кислородных радикалов, баротравма, инфекция, курение (как пассивное, так и активное) оказывают отрицательное влияние на состояние МЦК. Дисфункция МЦС является характерной чертой хронических заболеваний респираторного тракта, а нарушение МЦК – одно из ведущих звеньев в патогенезе многих бронхолегочных заболеваний, и в ряде случаев является причиной дыхательной недостаточности [1, 20]. Ранняя диагностика различных форм дыхательной недостаточности с целью эффективной коррекции газообмена является важной задачей в лечении заболеваний респираторного тракта у детей.

Диагностическая бронхоскопия при заболеваниях легких зарекомендовала себя информативным методом исследования, обеспечивающим возможность оценить состояние трахеобронхиального дерева и выраженность воспалительных изменений слизистой, выявить обструктивные нарушения в трахее и бронхах, признаки мукостаза и другие патологические состояния. Применение современных морфофункциональных методик позволяет достоверно оценить функциональную активность и морфологическую состоятельность цилиарного аппарата.

Понимание механизмов развития мукоцилиарной недостаточности (МЦН) и индивидуальный подход к пациенту позволит выбрать правильную лечебную тактику при заболеваниях органов дыхания.

Цель исследования: выявить характер воспалительных изменений трахеобронхиального дерева и состояние мукоцилиарной системы у детей с заболеваниями органов дыхания, осложненными дыхательной недостаточностью.

Материалы и методы

С 2012 года детям с подозрениями на нарушение мукоцилиарного клиренса в отделении пульмонологии СПбГБУЗ ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса совместно с отделением патоморфологии начато проведение цитоморфометрии и изучение двигательных нарушений цилиарного аппарата с помощью браш-биопсии слизистой бронхов при проведении диагностической бронхоскопии и/или слизистой носа в первые 5–15 минут после забора материала в мазках, и цитологическое исследование клеточного материала в мазках, приготовленных после центрифугирования методом жидкостной цитологии и окрашенных гематоксилином Гарриса по Паппаниколу, эозином-метиленовым синим по Май-Грюнвальду, по Грамму и по Цилю-Нильсону. Для проведения эндобронхиальной браш-биопсии использовались одноразовые цитологические щетки фирмы OLYMPUS BS-202D-2010. Браш-биоптаты слизистой бронхов и носа исследовались методом прижизненной телевизионной микроскопии (цветная цифровая камера RGB ММС-31С12-М-ММ, 1/2» proscan, 2048x1536 с ПК и ПО ММС ММ) и проведением морфометрии с помощью высокоразрешающего микроскопа и специально созданной компьютерной программы. В нативном материале проводилась морфометрия ресничек (длина реснички, её форма) и изучались двигательные нарушения (синхронность движения, средняя частота и продолжительность двигательной активности). Оценивались метаплазия бронхиального эпителия, дистрофические изменения и характер воспаления. При выраженных морфометрических изменениях и двигательных нарушениях проводилась электронная микроскопия материала в Лаборатории структурной и функциональной протеомики ФГБУ «НИИ гриппа» МЗСР РФ, Санкт-Петербург.

Обследованы 42 ребенка разных возрастных групп (с 2 до 18 лет). Средний возраст детей – 13 лет (+/- 2,5 года). Из них страдали хронической бронхолегочной патологией, осложненной

ДН, 24 ребенка (бронхиальная астма тяжелого течения, облитерирующий бронхолит, первичная цилиарная недостаточность?, синдром Картагенера, хронические бронхиты на фоне врожденных пороков развития органов дыхания, муковисцидоз, нейроэндокринная гиперплазия младенцев, бронхоэктазы и др.). 18 детей были обследованы при острых заболеваниях (рецидивирующий бронхит, острый бронхит и бронхолит, осложненный ателектазами, пневмония затяжного осложненного течения).

Оценивались характер и выраженность воспалительных изменений слизистой (лимфоцитарное, нейтрофильное, эозинофильное), изменения мерцательного эпителия (метаплазия и дистрофия), также проводилась морфометрия и оценивалось количество ресничек, проводилось изучение двигательных нарушений и степень их выраженности.

В связи с небольшим количеством исследований статистически достоверных различий получено не было, поэтому для определения значимости клинического признака проводился логистический регрессионный анализ с определением показателя Odds ratio (OR).

Результаты и их обсуждение

1. Характер воспаления слизистой ТБД и степень его выраженности.

Наиболее часто воспаление в дыхательных путях у детей исследуемой группы было нейтрофильным, оно отсутствовало только у 16% пациентов. Значительно выраженное нейтрофильное воспаление слизистой трахеобронхиального дерева характерно для детей, страдающих острыми заболеваниями. У детей с хроническими заболеваниями чаще встречалось умеренно выраженное нейтрофильное воспаление. Анализируя наличие лимфоцитарного воспаления слизистой ТБД необходимо отметить, что у трети больных (31%) оно отсутствовало. У больных детей с хронической патологией выраженное лимфоцитарное воспаление выявлялось в 2,5 раза чаще, чем у пациентов с острыми заболеваниями. Эозинофильное воспаление чаще отмечалось у детей с хроническими заболеваниями и было умеренно выраженным (OR=4,5) (табл. 1).

2. Цитоморфометрическая оценка состояния мерцательного эпителия.

Продолжая морфологическую оценку состояния слизистой ТБД, особое внимание было уделено состоянию мерцательного эпителия: наличию и выраженности метаплазии и дистро-

Характер воспаления слизистой трахеобронхиального дерева и степень его выраженности

Характер воспаления и его выраженность	Острое заболевание		Хроническое заболевание		Всего детей		OR
	18 детей	%	24 ребенка	57,14%	42	%	
Лимфоцитарное:							
Отсутствует	5	38,46%	8	61,54%	13	31%	
Умеренно выраженное	10	55,56%	8	44,44%	18	43%	
Выраженное	3	27,27%	8	72,73%	11	26%	2,5
Нейтрофильное:							
Отсутствует	4	57,14%	3	42,86%	7	16,6	
Умеренно выраженное	5	29,41%	12	70,59%	17	40,5	
Выраженное	5	41,67%	7	58,33%	12	28,5	
Значительно выраженное	4	66,67%	2	33,33%	6	14,4	
Эозинофильное:							
Отсутствует	15	46,88%	17	53,13%	32	76%	
Умеренно выраженное	1	16,67%	5	83,33%	6	14%	4,5
Выраженное	2	50,00%	2	50,00%	4	10%	

фических изменений. В общей группе больных метаплазия бронхиального эпителия отмечалась у 30% больных. При этом умеренно выраженная метаплазия выявлялась в 2 раза чаще, а выраженная – в 5 раз чаще у детей хроническими заболеваниями. Значительно выраженные дистрофические изменения бронхиального эпителия также отмечались у детей с хронической патологией (OR=1,7) (рис. 1, 2).

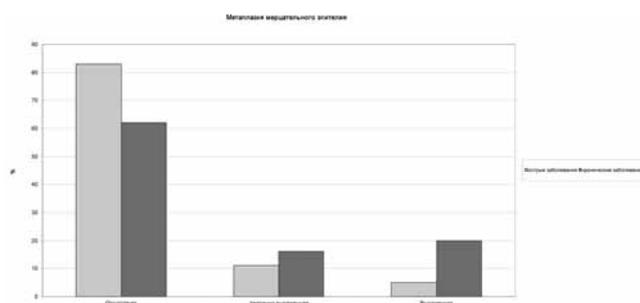


Рис. 1. Выраженность метаплазии мерцательного эпителия у обследованных детей

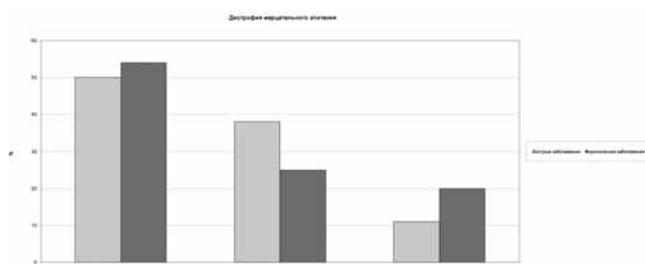


Рис. 2. Выраженность дистрофии мерцательного эпителия у обследованных детей

3. Патология цилиарного аппарата.

Методом прижизненной телевизионной микроскопии (цветная цифровая камера RGB ММС-31С12-М-ММ, 1/2» proscan, 2048x1536 с ПК и ПО ММС ММ) и проведением морфометрии с помощью высокоразрешающего микроскопа и специально созданной компьютерной программы в нативном материале проводилась морфометрия ресничек (длина реснички, её форма) и изучались двигательные нарушения (синхронность движения, средняя частота и продолжительность двигательной активности). Морфология ресничек в большинстве исследований была неизменной (79%). Несколько чаще реснички были укороченными у детей с острыми заболеваниями. Уменьшенное количество ресничек на мерцательном эпителии чаще отмечалось у детей с хроническими заболеваниями. Неизменное количество ресничек было у половины детей исследуемой группы. При оценке двигательных нарушений цилиарного аппарата было выявлено, что моторные нарушения отмечались у 40% детей. Выраженные двигательные нарушения чаще отмечались у детей с острой патологией, вероятнее всего, вторичного характера.

В ходе исследования выраженные двигательные нарушения цилиарного аппарата были выявлены у 5 детей, у 4 из них движения ресничек отсутствовали. У одного ребенка реснички на мерцательном эпителии ТБД были укорочен-

ными, у трех детей количество ресничек было сниженным. Всем детям для подтверждения первичной цилиарной дискинезии была проведена электронная микроскопия цитологического материала. У четверых из них была подтверждена первичная цилиарная недостаточность, у двух из них диагноз подтвержден генетическими исследованиями. Трем детям из этой группы генетический скрининг не проводился по субъективным причинам (отказ родителей) (рис. 3).

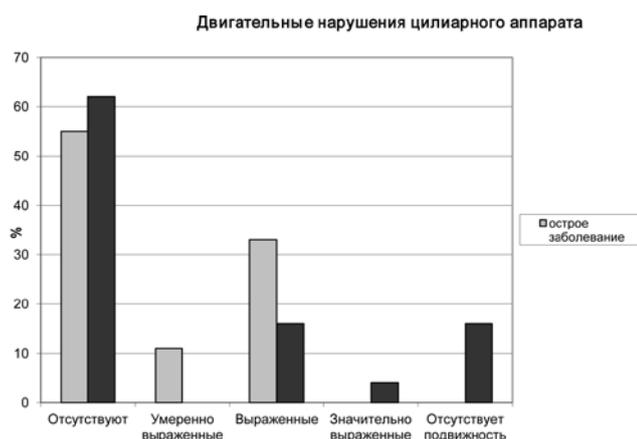


Рис. 3. Двигательные нарушения цилиарного аппарата у детей исследуемой группы

Выводы:

1. Анализируя результаты проведенного исследования необходимо отметить, что у всех детей с острыми заболеваниями органов дыхания, осложненных ДН, присутствовали дистрофические изменения цилиарного аппарата, чаще выявлялось нейтрофильное воспаление слизистой ТБД и у половины этих пациентов отмечались вторичные двигательные нарушения и снижение количества ресничек. Метаплазия мерцательного эпителия и морфологические изменения цилиарного аппарата для детей с острой патологией нехарактерны.

2. При хронических заболеваниях легких, осложненных ДН, чаще отмечалось лимфоцитарно-эозинофильное воспаление слизистой ТБД с выраженной метаплазией и дистрофией мерцательного эпителия.

3. Нарушение работы цилиарного аппарата в общей группе выражено незначительно, однако у 5 детей (10%) с хронической патологией диагностирована первичная цилиарная недостаточность – полное отсутствие подвижности ресничек.

Литература:

1. Авдеев, С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к

диагностике и терапии. Респираторная медицина / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 2. С. 658–668.

2. Бронхолегочная дисплазия у детей. Научно-практическая программа // Педиатрия (журнал им. Г.Н.Сперанского). – приложение № 1 – 2013. – Т. 92. – № 4.

3. Лев, Н.С. Интерстициальные болезни легких у детей / Н.С. Лев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 28–35.

4. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева М. – М.: – ИД «Медпрактика-М», 2013. – 256 с.

5. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В.К. Таточенко. – М.: ПедиатрЪ, 2012. – 479 с.

6. Чернеховская Н.Е. Неотложная эндоскопия в педиатрии / Н.Е. Чернеховская, П.Л. Щербаков, А.Ф. Дронов. – М: МЕДпресс-информ, 2014. – 213 с.

7. Диспергационный транспорт бронхоальвеолярного содержимого и его клиническое значение / В.А. Добрых [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 3. – С. 53–55.

8. Изучение функции реснитчатого эпителия у больных с муковисцидозом и хронической обструктивной болезнью легких / Т.Е. Гембицкая [и др.] // Пульмонология. – 2001. – № 3. – С. 53–56.

9. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система: фундаментальные и прикладные аспекты: научно-практическое руководство / В.И. Кобылянский. – М.: БИНОМ, 2008. 415 с.

10. Кобылянский В.И. Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы / В.И. Кобылянский, Е.Ю. Окунева // Терапевтический архив. – 2006. – № 3. – С. 74–84.

11. Озерская И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 17–20.

12. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии / автореферат к дисс. к.м.н., – Благовещенск, 2004. – 147 с.

13. Одиреев А.Н. Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле течения бронхиальной астмы / автореферат к дисс. д.м.н., Барнаул, 2010. – 296 с.

14. De Blic J., Marchac V., Scheinmann P. Complications of flexible bronchoscopy in children; prospective study of 1,328 procedures. // *Europ Respir.J.* – 2002. – V 20 Issue (5). – P. 1271–1276.
15. Hilman B.C., Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. // *Rediat Res Rev/* – 2004. – 5. – 2. – P. 101–107.
16. Mall M.A. Role of cilia, mucus and airway surface liquid in mucociliary dysfunction; lessons from mouse models // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* – 2008. – Mar. - 21(1). – P. 13–24.
17. Najada A.S., Dahabreh M.M. Bronchoscopy findings in children with recurrent and chronic stridor // *J. Bronchol. Intervent. Pulmonol.* – 2011. – Vol. 18/ – N 1. – P. 42-47.
18. Shankar G., Kothari P., Sarda D., Kulkarni B., Kalgutkar A. Pneumonectomy in a child with congenital bronchiectasis: A case report and review of literature // *Annals of Thoracic Medicine.* – 2006. – 1. – 2. P. 81–83.
19. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance // *J Aerosol Med.* – 2006. – Spring. - 19 (1). P. 110–115.
20. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. / Н.И. Капранов [и др.]; под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М. : Медико-генетический научный центр РАМН, 2011. – 92 с.

Е. Левшина

E-mail: bigushkina@rambler.ru

Старевская С.В., Голобородко М.М., Берлева О.В., Барашкова С.В., Мельникова И.Ю., Детков В.Ю., Молодцова В.П. Состояние слизистой респираторного тракта у детей с дыхательной недостаточностью // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 1. – С. 88–92.

CONDITION OF RESPIRATORY MUCOSA AT CHILDREN WITH RESPIRATORY DISTRESS

S. Starevskaya^{1,2}, M. Goloborodko¹, O. Berleva¹, S. Barashkova¹, I. Melnikova³, V. Detkov¹, V. Molodtsova²

¹ St.Petersburg State Health Institution Children's Municipal Hospital
№19 after K.A. Rauhfus, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First St.Petersburg State Medical University,
Pulmonology Scientific Research Institute, St.Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

42 children with the diseases of respiratory organs complicated by respiratory failure have been examined to determine the nature of inflammatory changes of a tracheobronchial tree and a condition of mucociliary system. At children with acute diseases of respiratory organs the neutrophilic inflammation of tracheobronchial tree mucous has been revealed more often, at children with chronic diseases of lungs has been more often noted lymphocytic eosinophilic an inflammation of tracheobronchial tree mucous, obvious thaumatropy and dystrophy of ciliate epithelium. At 10% of children primary motor disturbance of the mucociliary system (total immobility of cilia) has been revealed.

Keywords: children, respiratory failure, bronchoscopy, structural changes, mucociliary system.

Authors

Levshina E.

E-mail: bigushkina@rambler.ru

Starevskaya S., Goloborodko M., Berleva O., Barashkova S., Melnikova I., Detkov V., Molodtsova V. Condition of respiratory mucosa at children with respiratory distress // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 88–92.

НЕЙРОТРОФИНЫ – МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЦНС У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

М.Г. Соколова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 66 детей, больных детским церебральным параличом (ДЦП). Выявлено, что уровень фактора роста нерва (NGF) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) в сыворотке крови достоверно выше у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) не имеет статистически значимых отличий от данных контрольной группы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нерва, цилиарный нейротрофический фактор, локально обусловленная эпилепсия, иммуноферментный метод.

Введение

Поиску новых биохимических маркеров патологических процессов в ЦНС у детей посвящено много исследований. Основным предметом этих исследований является острая патология головного мозга – это, прежде всего, гипоксически-ишемические состояния новорожденных и травматические повреждения ЦНС у детей. Изучена роль белка S-100 (S-100B), нейронспецифической эналазы, глиального фибриллярного кислого белка и натрийуретического пептида мозга в развитии гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у новорожденных [1, 2]. Доказано, что белок S-100 в острый период гипоксически-ишемического повреждения головного мозга может служить критерием оценки тяжести состояния новорожденного и прогноза тяжести постгипоксической энцефалопатии [3,4]. Несколько иная ситуация наблюдается в исследовании маркеров у детей с резидуально-органическим поражением ЦНС перинатального генеза. Научные исследования последних лет доказывают, что детский церебральный паралич можно рассматривать как лонгитюдный патологический процесс, активно протекающий на протяжении всей жизни больного ребенка [5]. По нашему мнению, исследование нейротрофической регуляции у детей, больных ДЦП, поможет оценить баланс репаративно-деструктивных процессов в нервной ткани, даст возможность индивидуального подбора терапии больному ребенку и создаст условия для проведения мониторинга течения заболевания. Изучение процессов нейротрофической регуля-

ции невозможно без определения нейротрофических факторов (НТФ), которые синтезируются клетками-мишенями, нейронами и клетками глии [6]. НТФ – полипептидные соединения, обеспечивающие жизнеспособность нейронов, регуляцию их роста и процессы клеточной дифференцировки. Для оценки репаративных процессов в ЦНС нами выбраны следующие НТФ: нейротрофический фактор роста, выделенный из головного мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF), в период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании и формировании синапсов [7]; фактор роста нерва (nerve growth factor – NGF), необходимый для дифференцировки нейрональных клеток, роста аксонов и их ветвления [8, 9]; цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor – CNTF), который относится к семейству нейропоэтических цитокинов и рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток [10]. Эти НТФ обеспечивают нейропластичность мозга, вследствие чего изучение их при резидуально-органической патологии ЦНС перинатального периода поможет оценить активность репаративно-деструктивных процессов нервной ткани у детей, больных ДЦП.

Цель исследования: выявить маркеры активности репаративно-деструктивного процесса у детей, больных ДЦП, определяя уровни нейротрофинов: нейротрофического фактора головного мозга, фактора роста нерва и цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови, проводя сопоставления данных иммунофермент-

ного анализа с результатами клинико-неврологического и нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы

На базе стационарного отделения «Хоспис (детский)» в г. Санкт-Петербурге было обследовано 66 пациентов в возрасте 5–10 лет с органическим поражением ЦНС перинатального генеза (дети, больные ДЦП). Анамнестические сведения обследуемых детей подтверждались данными соответствующих документов (выписные эпикризы из родильного дома, из стационаров и т.д.). Контрольную группу составляли 30 здоровых детей. Всем детям основной и контрольной группы проводилось клинико-неврологическое, нейрофизиологическое (ЭЭГ) и лабораторное обследование. Электроэнцефалография проводилась на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10x20», монополярно с референтным электродом. Определение уровня BDNF, NGF и CNTF проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения BDNF – 20 пг/мл, NGF – 14 пг/мл, CNTF – 8 пг/мл. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического метода с вычислением t-критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных выявил у больных ДЦП детей в структуре перинатальной патологии: в 47% случаев гипоксически-ишемическое поражение, в 41% – сочетанное гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС, в 7% случаев имела место травматическая миелопатия шейного отдела позвоночника и в 5% – сочетанное поражение ЦНС гипоксически-ишемического и интоксикационного характера (наркомания у матери). Клинико-неврологические исследования выявили у всех детей двигательные нарушения в виде спастического тетрапареза (78%), гемипареза (12%), атаксически-атонического синдрома (10%). Двигательные нарушения сочетались у 21% детей с псевдобульбарным синдромом, у 26% – с гиперкинетическим синдромом и у 33% – с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Все дети имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития. У 67% детей имел место синдром локально обусловленной эпилепсии, подтвержденной ЭЭГ исследова-

нием. Это позволило выделить две группы: группа I – дети, больные ДЦП без эпилепсии и группа II – дети, больные ДЦП с локально обусловленной эпилепсией. Характер биоэлектрической активности головного мозга детей свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: ирритацией гипоталамических (69%) и диэнцефальных (20%) образований.

При проведении анализа данных ИФА сыворотки крови было выявлено, что уровень BDNF у детей, больных ДЦП, не имеет достоверных различий в сравнении с контрольной группой ($U=162$; $p=0,42$). Однако диапазон значений находится в более широких границах (9080 пг/мл – 55940 пг/мл), чем в контрольной группе (16040 пг/мл – 41960 пг/мл). Также не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF у детей с локально обусловленной эпилепсией и без эпилепсии ($U=110$; $p=0,50$). Уровень NGF у детей, больных ДЦП, имеет достоверные различия в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$). Диапазон значений NGF находится в контрольной группе в границах 110 пг/мл – 452 пг/мл, у больных – 128 пг/мл – 8460 пг/мл. Анализ результатов CNTF в сыворотке крови выявил достоверные различия между группой II (дети, больные ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсией) и контрольной группой ($U=72,5$; $p=0,037$). Диапазон значений CNTF находится в контрольной группе в границах 5,8 пг/мл – 62,9 пг/мл, в группе II – 28,5 пг/мл – 168,4 пг/мл. Не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF, NGF и CNTF в группе детей, больных ДЦП, по полу ($p=0,50$).

Повышенный уровень NGF и CNTF в сыворотке крови может свидетельствовать о том, что у детей, больных ДЦП с синдромом локальной эпилепсии, процессы деструкции и репарации нервной ткани протекают более активно, чем у здоровых детей. Известно, что в очаге эпилептической активности часть нейронов подвергается деструкции. У больных эпилепсией была выявлена повышенная экспрессия рецепторов к НТФ [11, 12]. Возможно, выявленный высокий уровень NGF можно рассматривать как компенсаторный механизм, который запускается в нервной ткани для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов, которые вынуждены образовывать новые синаптические контакты. Повышенный синтез CNTF у детей с локально

обусловленной эпилепсией направлен также на поддержание жизнедеятельности нервной ткани. Однако активация нейротрофических факторов (NGF, CNTF), с одной стороны, обеспечивает трофическую поддержку поврежденным нейронам, с другой – усиливает процесс дифференцировки глиальных клеток. Вследствие глиоза происходит частичное замещение нейрональных клеток на глиальные элементы, что приводит к структурно-морфологическим изменениям в головном мозге с утратой отдельных функций. Это, безусловно, тормозит развитие нервной системы больного ребенка, утяжеляет его состояние и увеличивает неврологический дефицит. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейшего научного поиска для определения роли нейротрофинов в патогенезе неврологических нарушений у детей, больных ДЦП.

Выводы

1. Проведенное исследование показывает, что содержание BDNF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП, не имело статистически значимых отличий от данных контрольной группы.
2. Содержание NGF и CNTF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии, имеет статистически значимые различия в сравнении с данными контрольной группы.
3. Нейротрофины (NGF, CNTF) можно рассматривать как маркеры патологического процесса у детей, больных ДЦП, отражающие степень активности деструктивного процесса в ЦНС.
4. Повышенное содержание CNTF в сыворотке крови у детей с локально обусловленной эпилепсией может указывать на активно протекающий процесс глиоза в ЦНС.

Литература

1. Смирнов, И.Е. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / И.Е. Смирнов [и др.] // Росс. Пед. журнал. – М. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
2. Blennow, M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated

newborn infants / M. Blennow [et al.] // Acta Paediatr. – 2001. – №90. – P. 1171–1175.

3. Скоромец, А.П. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных / А.П. Скоромец [и др.] // Известия Коми НЦ РАН. – 2013. – №13. – С. 76–82.

4. Ровенская, Ю.В. Нейроспецифические биомаркеры при перинатальных церебральных поражениях у детей первого года жизни / Ю.В. Ровенская [и др.] // Мед. Вестн. Сев. Кавк. – Ставрополь. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 54–55.

5. Петрухин, А.С. Неврология детского возраста / А.С. Петрухин // – М.: Медицина, 2004. – 784 с.

6. Davies, A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system / A.M. Davies [et al.] // J. Neurobiol. – 1994. – V. 25, № 11. – P. 1134–1148.

7. Liu, Y. Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and montane voles / Y. Liu [et al.] // Dev Brain Res. – 2001. – Vol.127, №1. – P.51–61.

8. Forgie, A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie [et al.] // J. Neurosci. – 2000. – № 12. – P. 70–76.

9. Siegel, S. Neurotrophic factor is required for motoneuron sprouting / S. Siegel [et al.] // Exp. Neurol. – 2000. – V. 166. – P. 205–212.

10. Leibinger, M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF-and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration / M. Leibinger [et al.] // Cell Death Dis. – 2013. – № 11. – P. 10–18.

11. Shetty, A.K. Hippocampal neurotrophin levels in a kainate model of temporal lobe epilepsy: a lack of correlation between brain-derived neurotrophic factor content and progression of aberrant dentate mossy fiber sprouting / A.K. Shetty [et al.] // J Neurochem. – 2003. – №87(1). – P. 147–159.

12. Fang, Q. Effects of nerve growth factor on neural cells in the epileptiform discharge region of the hippocampus in children with intractable epilepsy / Q. Fang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2011. – № 13(3). – P. 236–239.

М.Г. Соколова

Тел.: +7 921 9137335

E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Соколова М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса в цнс у детей, больных детским церебральным параличом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 93–96.

NEUROTROPHINS-MARKERS REPARATIVE-DESTRUCTIVE PROCESSES
IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

M.G. Sokolova

North-West state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article provides results of complex clinical and laboratory examination of 66 children with cerebral palsy (CP). It was found that the level of nerve growth factor (NGF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in blood serum are authentically higher in children with CP and syndrome of localization related epilepsy, thus brain-derived neurotrophic factor (BDNF) have no significant differences from the results of control group.

Keywords: infantile cerebral paralysis, epilepsy, nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), immunoenzyme method.

Authors

M.G. Sokolova

Tel.: +79312082392

E-mail: endocrinology@list.ru

Sokolova M.G. Neurotrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – С. 93–96.

АНЕМИЯ У МАТЕРИ И МАССА ТЕЛА НОВОРОЖДЕННОГО*А.В. Козловская*

Коми филиал ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
г. Сыктывкар, Россия

Проанализировано влияние анемии у матерей на среднюю массу тела их новорожденных по данным регистра родов городов Сыктывкар и Воркута (Республика Коми). Выявлено, что средняя масса доношенных новорожденных от одноплодной беременности у женщин с анемией больше, чем у матерей без анемии (г. Сыктывкар, $p < 0,001$). Это наблюдалось как в группе с оценкой новорожденных по Апгар на 1 минуте ≥ 7 , так и при оценках < 7 баллов (г. Сыктывкар, $p = 0,001$ и $p = 0,004$). Среди женщин с анемией средняя масса новорожденных у матерей от третьих (или более) родов была больше, чем у первородящих (г. Воркута, $p < 0,001$). Частота анемии выше у женщин в более северном регионе г. Воркута (67° с.ш.), чем в г. Сыктывкар (61° с.ш.).

Ключевые слова: анемия, роженицы, масса тела новорожденных, регистр родов

Введение

Дефицит железа и железодефицитная анемия часто встречаются у беременных женщин [1], что обусловлено повышенным потреблением железа матерью и плодом на фоне его недостаточного экзогенного поступления или усвоения, что возможно на любом сроке гестации. Для удовлетворения потребности в увеличении массы эритроцитов у матери и плода, а также развития плаценты необходимо дополнительно около 1000 мг железа [2]. Анемию беременных диагностируют при уровне гемоглобина в крови менее 120 г/л (по критериям ВОЗ), и распространенность железодефицитной анемии при беременности во всем мире в среднем составляет 42% [3]. Четкие механизмы влияния анемии беременных на исходы остаются неясными, однако исследователи отмечают, что анемия повышает риск осложнений беременности, сопровождающихся низкой массой и гипоксией плода [4], однако в ряде работ было обнаружено, что масса тела новорожденных у матерей с анемией больше [5,6]. Вес новорожденных является одной из основных характеристик. Выявлена связь между массой тела при рождении и перинатальными осложнениями, включая смертность [7,8], а также заболеваниями в детском возрасте и во взрослой жизни. Показано, например, что у новорожденных с низкой массой тела больше вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа [9].

Целью исследования было изучить массу тела (вес) новорожденных у рожениц с анемией.

Материалы и методы

Ретроспективно все сведения о родах в городах Сыктывкар ($N=7257$) за период 1995–

1998 годы и Воркута ($N=4887$) за период 1993, 1995–1996 и 1999 годы (Республика Коми) были собраны в регистр родов. Информация о возрасте, числе беременностей и родов, акушерском и соматическом диагнозах женщин (на момент родов), а также массе тела их детей и оценки по шкале Апгар новорожденных были выкопированы из журналов родов. Полнота данных зависела от сохранности бумажных носителей и точности заполнения журналов медицинскими работниками (потери информации составили около 2 % и 1% в Сыктывкаре и Воркуте соответственно).

Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 11 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) и Open Epi-Info, версия 3 (<http://www.openepi.com>) на персональном компьютере. Для количественных данных рассчитывали средние арифметические и стандартные отклонения (SD). После проверки выборок на нормальность распределения, достоверность изменений оценивалась методом парных сравнений с использованием t-критерия Стьюдента.

Исследование было одобрено этической комиссией Коми филиала КГМА (октябрь 2002 года).

Основные сведения об изучаемых группах приведены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал, что 5,1% рожениц в Сыктывкаре и 19% в Воркуте имели анемию (при одноплодной беременности), при этом в сентябре и декабре, соответственно, частота анемии была самой высокой в году (табл. 2). Частота анемий среди рожениц в г. Воркута была в 3–6 раз выше, чем в г. Сыктывкар.

Таблица 1

Средние значения возраста и количества родов у матерей, массы и длины тела, оценки по Апгар-1 (первая минута после рождения) в исследуемых группах

Город	Сыктывкар		Воркута	
	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение (SD)	Среднее арифметическое значение	Стандартное отклонение (SD)
Количество родов у матери	1,47	0,7	1,58	0,9
Возраст матери (лет)	24,4	5,3	24,6	5,5
Срок родов (недель)	39,8	1,6	39,7	1,6
Масса тела новорожденных (грамм)	3302	543,5	3326	551
Длина тела новорожденных (сантиметров)	51,1	2,7	51,8	3,1
Апгар-1 (баллы)	7,2	1,4	7,3	1,2

Таблица 2

Количество случаев анемии у рожениц с одноплодной беременностью по месяцам года

Город	Сыктывкар			Воркута		
	Всего родов	Количество рожениц, имевших анемию		Всего родов	Количество рожениц, имевших анемию	
		N	n (%)		N	N
январь	701	14	2,0	386	52	13,5
февраль	578	22	3,8	327	65	19,9
март	729	34	4,7	378	73	19,3
апрель	692	31	4,5	399	76	19,0
май	747	29	3,9	422	90	21,3
июнь	672	32	4,8	435	68	15,6
июль	600	40	6,7	399	72	18,0
август	513	24	4,7	435	79	18,2
сентябрь	483	32	6,6	411	99	24,1
октябрь	454	33	7,3	389	67	17,2
ноябрь	506	36	7,1	385	85	22,1
декабрь	494	39	7,9	446	90	20,2
Всего	7169	366	5,1	4812	916	19,0

Преждевременно произошли 5,4 и 5,9% родов в г. Сыктывкар и г. Воркута соответственно. Оценку по Апгар на первой минуте после рождения менее 7 баллов имели 8% детей в г. Сыктывкар и 10,3% в г. Воркута. Количество двоен было 1,2% и 1,5% соответственно (табл. 3).

Средний вес доношенных новорожденных у матерей с анемией в г. Сыктывкар был на 106 г больше, чем у матерей без анемии. В г. Воркута разница составила 15 г (табл. 4).

Вес новорожденных от многоплодной беременности (двойни) у матерей с анемией и без нее различался на 434 г в г. Сыктывкар и 369 г

Количество родов, доношенных новорожденных с оценкой по Апгар <7, преждевременных родов и двоен по месяцам года в городах Сыктывкар и Воркута

Город	Сыктывкар							Воркута						
	Всего родов	Количество доношенных новорожденных с оценкой Апгар-1 <7 баллов		Количество преждевременных родов		Количество двоен		Всего родов	Количество доношенных новорожденных с оценкой Апгар-1 <7 баллов		Количество преждевременных родов		Количество двоен	
Показатели	N	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
Месяцы года	N	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
январь	707	45	6,4	46	6,5	6	0,8	398	46	11,6	29	7,3	12	3,0
февраль	586	48	8,2	29	4,9	8	1,4	329	35	10,6	23	7,0	2	0,6
март	735	58	7,9	38	5,2	6	0,8	383	50	13,1	13	3,4	5	1,3
апрель	706	59	8,4	43	6,1	14	2,0	407	35	8,6	24	5,9	8	2,0
май	753	60	8,0	38	5,0	6	0,8	424	48	11,3	21	5,0	2	0,5
июнь	682	66	9,7	35	5,1	10	1,5	441	50	11,3	2	0,5	6	1,4
июль	606	53	8,7	29	4,8	6	1,0	402	34	8,5	24	6,0	3	0,7
август	515	44	8,5	26	5,0	2	0,4	443	50	11,3	27	6,1	8	1,8
сентябрь	493	47	9,5	29	5,9	10	2,0	418	42	10,0	16	3,8	7	1,7
октябрь	456	38	8,3	25	5,5	2	0,4	393	33	8,4	19	4,8	4	1,0
ноябрь	512	25	4,9	24	4,7	6	1,2	393	36	9,2	32	8,1	8	2,0
декабрь	506	41	8,1	27	5,3	12	2,4	456	46	10,1	33	7,2	10	2,2
Всего	7257	584	8,0	389	5,4	88	1,2	4887	505	10,3	288	5,9	75	1,5

Таблица 4

Средний вес доношенных новорожденных от одноплодных беременностей у матерей с анемией и без анемии

Город	Показатели	Количество родов, N	Средний вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	p-value
Сыктывкар	Матери без анемии	5858	3354	445	P<0,001
	Матери с анемией	318	3460	434	
Воркута	Матери без анемии	3386	3392	456	p=0,39
	Матери с анемией	810	3407	444	

в г. Воркута. При этом у женщин с анемией дети имели массу тела больше, а средний срок беременности был меньше (табл. 5).

Средний вес новорожденных от одноплодной беременности при преждевременных родах в г. Воркута был на 38 г больше у матерей с ане-

мией. В г. Сыктывкар сравниваемые группы имели разницу в гестационном сроке (табл. 6).

Средний вес доношенных новорожденных от одноплодных беременностей в обеих группах матерей с анемией увеличивался с количеством родов, и дети у матерей от третьих и более родов имели наибольшую массу тела (табл. 7).

Таблица 5

Средний вес новорожденных от многоплодной беременности (двойни)

Город	Показатели	Количество родов, N	Средний вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	Средний срок гестации, недель	Стандартное отклонение, недель	p-value
Сыктывкар	Матери без анемии	79	2169	675	38,3	1,3	p=0,05
	Матери с анемией	9	2603	191	36,3	4,4	
Воркута	Матери без анемии	65	2361	615	39,0	0,0	p=0,06
	Матери с анемией	10	2730	235,5	37,5	3,7	

Таблица 6

Средний вес новорожденных от одноплодной беременности при преждевременных родах

Город	Показатели	Количество родов, N	Средний вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	Средний срок гестации, недель	Стандартное отклонение, недель
Сыктывкар	Матери без анемии	379	2224	547	34,0	2,2
	Матери с анемией	21	2107	685	33,1	2,7
Воркута	Матери без анемии	263	2293	527	34,1	2,0
	Матери с анемией	44	2325	509	34,1	2,2

Таблица 7

Средний вес доношенных новорожденных от одноплодных беременностей у женщин с анемией

Город	Сыктывкар				Воркута			
	Количество родов, N	Вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	p-value (между первой и третьей группами)	Количество родов, N	Вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	p-value (между первой и третьей группами)
первые	122	3421	450	p=0,08	313	3328	424	p<0,001
вторые	89	3439	414		179	3420	407	
третьи и более	107	3521	429		318	3466	475	

Шкала Апгар применяется для оценки состояния ребенка сразу после рождения и выявления необходимости оказания экстренной помощи. Низкая оценка по Апгар – <7 баллов может свидетельствовать о гипоксии.

Оценку по шкале Апгар на 1 минуте после рождения <7 баллов имели в г.Сыктывкар 10%

и 12% новорожденных у матерей без анемии и с анемией соответственно; аналогичные показатели в г. Воркута – 13% и 12%. Средний вес доношенных новорожденных с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте после рождения <7 баллов был больше у матерей с анемией в обеих исследуемых группах (табл. 8).

Средний вес доношенных новорожденных и оценка Апгар-1 от матерей, имеющих анемию и без анемии

Город	Сыктывкар				Воркута			
	Количество родов, N	Вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	p-value	Количество родов, N	Вес новорожденных, грамм	Стандартное отклонение, грамм	p-value
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте после рождения ≥ 7 баллов								
Без анемии	5299	3354	437	P=0,001	2986	3387	439,5	p=0,65
С анемией	282	3439	416		721	3395	432	
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте после рождения < 7 баллов								
Без анемии	534	3372	516	P=0,004	397	3422	566	p=0,2
С анемией	34	3636	529		89	3501	528	

Известно, что предлатентный дефицит железа характеризуется отсутствием клинических проявлений и биохимических признаков дефицита данного микроэлемента. В физиологических условиях он развивается к концу третьего триместра и сопровождается снижением запасов железа в депо, однако гематологические показатели остаются в норме. При увеличении потребностей тканей в кислороде уровни эритропоэтина (синтезируемого в почках) возрастают, что приводит к стимуляции созревания клеток эритроидной линии костного мозга и образованию эритроцитов.

При анемии наблюдаются нарушения всего метаболизма железа, что неблагоприятно отражается на течении и исходе беременности, способствуя риску прерывания беременности, развитию плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам, слабости родовой деятельности, увеличению риска кровотечения в родах и послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития дефицита железа и анемии у грудных детей. Установлено, что железodefицитная анемия при беременности ассоциируется с низкой массой тела ребенка при рождении, повышенной частотой преждевременных родов [4, 10], увеличением частоты развития сердечной недостаточности у матери [11] и снижением пере-

носимости физической нагрузки [12]. Другие исследователи наблюдали, что у матерей с концентрацией гемоглобина в крови 96–105 г/л новорожденные имели массу тела больше [5]. Аналогичные результаты показало исследование из Англии, где вес новорожденных у матерей с гемоглобином в крови 86–95 г/л были больше по весу [13]. Это же исследование отметило, что риск преждевременных родов был ниже у беременных с уровнем гемоглобина в крови в пределах 96–105 г/л. Такой уровень гемоглобина был и у беременных с низким риском внутриутробной гибели плода [14].

Анализ данных из регистра родов показал, что средняя масса доношенных новорожденных от одноплодной беременности у женщин с анемией была больше, чем у матерей без анемии (г. Сыктывкар, $p < 0,001$). Это наблюдалось как в группе с оценкой новорожденных по Апгар на 1 минуте ≥ 7 , так и при оценках < 7 баллов (г. Сыктывкар, $p = 0,001$ и $p = 0,004$). Среди женщин с анемией средняя масса новорожденных у матерей от третьих (или более) родов выше, чем у первородящих (г. Воркута, $p < 0,001$).

Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании. При дефиците железа у беременных возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств у матери и плода. Поскольку при беременности потребление кислорода увеличивается на 15–33%, это усугубляет развитие

гипоксии [4,14,15]. У беременных с тяжелой степенью анемии развивается не только тканевая и гемическая гипоксия, но и циркуляторная, обусловленная развитием дистрофических изменений в миокарде, нарушением его сократительной способности, развитием гипокинетического типа кровообращения [16]. Последний фактор может влиять на гемодинамику матки и плаценты.

Поскольку железо является функциональным компонентом не только гемоглобина, но и ряда других ферментов, важных для основных метаболических путей, снижение содержания железа в организме приводит к уменьшению активности энергетического метаболизма, что сопровождается утомляемостью, предрасположенностью к инфекциям и стрессу. Различные исследования показали, что при дефиците железа беременные женщины более восприимчивы к инфекционным заболеваниям, так как железо принимает участие в росте нервных клеток, синтезе коллагена, метаболизме порфирина, терминальном окислении и окислительном фосфорилировании в клетках, работе иммунной системы [17]. Таким образом формируются предпосылки к развитию осложнений у матери и плода.

Данное исследование показало, что частота анемии выше у женщин в более северном регионе г. Воркута (67° с.ш.), чем в г. Сыктывкар (61° с.ш.). Анемии чаще встречаются осенью. Питание матери может играть ключевую роль в развитии анемии [18]. Она может развиваться вследствие недостатка поступления железа с пищей (абсолютный дефицит железа) и в результате мальадсорбции (например, при употреблении мяса уровень адсорбции может достигать 20%, а при вегетарианской диете – лишь 5–10%). Анемию можно рассматривать как следствие влияния социально-экономических факторов. Известно, что профессиональная занятость матери (неработающие, занятые на неквалифицированных работах) и ее семейный статус (одинокая) связаны с риском развития анемии при беременности скорее всего через экономическую составляющую [6, 19].

У беременных с хроническим гепатитом, гепатозом, при тяжелых токсикозах беременных анемия может быть следствием нарушения депонирования в печени железа, а также недостаточностью синтеза белков, его транспортирующих: трансферрина и ферритина [20].

При длительном течении анемии нарушается функция плаценты, развивается плацентарная недостаточность [16]. Часто (у 40–50%) присоединяется гестоз, преимущественно отеочно-протеинурической формы; преждевременные роды наступают у 11–42%; гипотония и слабость родовой деятельности отмечаются у 10–15%; гипотонические кровотечения в родах возникают у 10% рожениц; послеродовый период осложняется гнойно-септическими заболеваниями у 12% и гипогалактией – у 38% родильниц [16]. Даже при скрытом дефиците железа у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и гестоза [13, 22].

Возможно, что анемия у матери способствует возникновению гипоксии у плода (стресс), что повышает синтез кортикотропного гормона и выработку фетального кортизола. Это повышает риск преждевременных родов и замедляет рост плода [21, 22, 23].

Дефицит железа и недостаточное депонирование его в антенатальном периоде способствуют развитию анемии у плода и новорожденного, приводя к изменению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглинообразования, появлению хронической гипоксии плода, а также к нарушениям в иммунном статусе новорожденных детей, проявляющимся снижением уровня иммуноглобулинов основных классов и комплемента, абсолютного и относительного числа В- и Т-лимфоцитов [15, 24, 25].

С другой стороны, высокий уровень концентрации гемоглобина в крови беременной (> 120 г/л) рассматривается рядом исследователей как риск развития преэклампсии, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [13, 18]. Считается, что повышение вязкости крови способствует тромбоэмболии в сосудах плаценты и снижает кровоток в системе мать – плод. Возможно, это служит пусковым механизмом для развития гипертензии при беременности. Вероятно, что снижение вязкости крови (при анемии легкой степени тяжести), наоборот, улучшает кровоток, в том числе и в мелких сосудах, способствуя увеличению массы плода, но не вызывая его гипоксии.

К сожалению, отсутствие в журналах родов указаний на уровень гемоглобина в крови рожениц, а тем более срока появления анемии у женщин при беременности, не позволило расширить наше исследование, а также небольшое количество родов на территориях повлияло на его статистическую мощность.

Выводы

1. Средняя масса доношенных новорожденных от одноплодной беременности у женщин с анемией больше, чем у матерей без анемии (г. Сыктывкар, $p < 0,001$).

2. Среди женщин с анемией средняя масса новорожденных у матерей от третьих (или более) родов больше, чем у первородящих (г. Воркута, $p < 0,001$).

3. Частота анемии выше у женщин в более северном регионе г. Воркута (67° с.ш.), чем в г. Сыктывкар (61° с.ш.).

Литература

- Allen, L.H. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues/ L.H. Allen// *Nutr. Rev.* – 1997. – Vol. 55. – No. 4. – P. 99–101.
- Milman, N. Prepartum anemia: prevention and treatment/ N. Milman // *Ann. Hematol.* – 2008. – Vol. 87. – No. 12. – P. 949–959.
- Worldwide prevalence of anemia 1993–2005. WHO global database of anemia// Edited by Benoit B. // World Health Organization. – 2008.
- Levy, A. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery/ A. Levy, D. Fraser, M. Katz, E. Sheiner// *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 122 – No. 2. – P. 182–186.
- Malhotra, M. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia/ M. Malhotra, J.B. Sharma, S. Batra, S. Sharma, N.S. Murthy, R. Arora // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2002. – Vol. 79. – No. 2. – P. 93–100.
- Chumak, L.E. Anemia in pregnancy and its association with pregnancy outcomes in the Arctic Russian town of Monchegorsk, 1973–2002/ L.E. Chumak, A.M. Grijibovski // *Int. J. of Circumpolar Health.* – 2010. – Vol. 69. – No. 3. – P. 265–277.
- Graafmans, W.C. EuroNatal working group. Birth weight and perinatal mortality: a comparison of «optimal» birth weight in seven Western European countries/ W.C. Graafmans, J.H. Richardus, G.J. Borsboom, L. Bakketeig, J. Langhoff-Roos, P. Bergsjø, A. Macfarlane, S.P. Verloove-Vanhorick, J.P. Mackenbach// *Epidemiology.* – 2002. – №13. – P. 569–74.
- Kramer, M.S. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview/ M.S. Kramer// *J. Nutr.* – 2003. – Vol. 133. – Suppl. 2. – Pp. 1592–1596.
- Barker, D.J.P. Mothers, babies, and health in later life/ D.J.P. Barker// *Edinburgh.* – Churchill Livingstone. – 1998. – P. 217.
- Ren, A. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestation age newborns/ A. Ren, J. Wang, R.W. Ye, S. Li, J.M. Liu, Z.Li // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 98. – No. 2. – P. 124–128.
- Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anemia in pregnancy// L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – CD003094.
- Breyrman, C. Iron supplementation during pregnancy/ C. Breyrman// *Fetal and maternal medicine review.* – 2002. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–29.
- Steer, P. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups/ P. Steer, M.A. Alam, J. Wadsworth, A. Welch// *BMJ.* – 1995. – Vol. 310. – No. 6978. – P. 489–491.
- Garn, S.M. Hematologic status and pregnancy outcomes/ S.M. Garn, M.T. Keating, F. Falkner/ *Am. J. Clin. Nutr.* – 1981. – Vol. 34. – No. 1. – P. 115–117.
- Смирнова, О.В. Железодефицитная анемия у беременных. Этиология и патогенез метаболических и функциональных расстройств/ О.В. Смирнова, Н.П. Чеснокова, А.В. Михайлов. – Саратов. – 1994. – 30 С.
- Шехтман, М.М. Особенности гемодинамики при анемии у беременных / М.М. Шехтман, В.С. Горенбаум, А.Р. Романовская // *Акуш. и гин.* – 1985. – № 1. – С. 46–48.
- Казакова, Л.М. Железодефицитная анемия у беременных / Л.М. Казакова // *Мед. помощь.* – 1993. – № 1. – С. 15–17.
- Scholl, T.O. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome/ T.O. Scholl, M.L. Hediger / *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 59. – Suppl 2. – P. S492– S501.
- Козловская, А.В. Влияние профессиональной занятости матери и ее семейного положения на массу тела новорожденного и риск преждевременных родов в городе Мончегорске Мурманской области за 30-летний период / А.В. Козловская, Ю.О. Одланд, А.М. Гржибовский // *Экология человека.* – 2014. – № 8. – С. 3–12.
- Горячев, В.В. Метаболизм железа при беременности / В.В. Горячев // *Астрахань.* – 1994. – С. 99.
- Мурашко, Л.Е. Плацентарная недостаточность: Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: пособие для врачей/ Л.Е. Мурашко // *М.* – 2003. – С. 38–45.
- Allen, L.H. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and

preterm birth / L.H. Allen // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – Suppl 2. – P. S581–S589.

23. Yazdani, M. Maternal hemoglobin level, prematurity and low birth weight/ M. Yazdani, M. Tadbiri, S. Shakeri // Int. J. Gynecol.Obstet. – 2004. – Vol. 85. – No. 2. – P. 163–164.

24. Казюкова, Т.В., Самсыгина Г.А., Калашникова Г.В. и др. Новые возможности ферротера-

пии желездефицитной анемии / Т.В. Казюкова, Г.А. Самсыгина, Г.В. Калашникова // Клинич. фармакол. и терапия. – 2000. – № 2. – С. 88–91.

25. Митерев, Ю.Г., Валова Г.М., Замчий А.А. Профилактика и лечение желездефицитной анемии беременных/ Ю.Г. Митерев, Г.М. Валова, А.А. Замчий // Анемия и анемические синдромы. – Уфа. – 1991. – С. 99–101.

А.В. Козловская

Тел.: +79128686623

E-mail : kozlovskaya3@yandex.ru

Козловская, А.В. Анемия у матери и масса тела новорожденного // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 97–104.

MATERNAL ANEMIA AND BIRTHWEIGHT

A.V. Kozlovskaya

Komi branch of the State Medical Academy in Kirov, Sykvyvkar, Russia

Author has studied the average birth weight using the birth register from Syktyvkar and Vorkuta of Komi Republic. The prevalence of anemia was higher in Vorkuta. Infants born to woman with anemia were heavier than infants of non-anemic mothers were (Sykvyvkar, $p < 0,001$). Babies of anemic mothers from the third or more deliveries were heavier than from the first deliveries (Vorkuta, $p < 0,001$).

Keywords: birth weight, maternal anemia, birth register.

Authors

A.V. Kozlovskaya

Tel.: +79312082392

E-mail: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

Kozlovskaya A.V. Mathernal anemia and birthweight // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 97–104.

ИТОГИ РАБОТЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ЦЕНТРА ПО ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Е.С. Михайлин^{1,2}, Л.А. Иванова¹, А.Г. Савицкий^{1,2}, И.В. Берлев²

¹ Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Россия;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

Статья посвящена первым результатам работы специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» на базе СПбГБУЗ «Родильный дом № 10». Результаты исследования в целом подтвердили данные литературы о большей, чем в общей популяции, частоте осложнений беременности и родов у подростков. Но у тех, кто регулярно наблюдался в Центре, особенно с ранних сроков, тяжесть осложнений была меньше (преобладали легкие степени преэклампсии и анемии беременных), в родах достоверно реже была частота быстрых и стремительных родов, перинеотомии, отсутствовала патологическая кровопотеря, случаи наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода, а также случаи рождения ребенка в состоянии асфиксии. С момента создания Центра ни одна несовершеннолетняя пациентка не отказалась от ребенка в родильном доме. Продемонстрировано улучшение качества оказания медицинской помощи данной сложной категории пациентов при их концентрации в одном учреждении, где сама атмосфера и организация медицинской помощи учитывает клинико-социальные и психологические особенности беременных подростков.

Ключевые слова: беременность и роды у несовершеннолетних, осложнения беременности и родов у несовершеннолетних, специализированный центр для беременных подростков.

Введение

Способность женщины к вынашиванию и рождению здорового ребенка определяется множеством факторов, важнейшими из которых являются биологическая зрелость органов и систем организма, а также устойчивый социальный статус [1–3, 6]. Подростковый возраст является важнейшим этапом становления репродуктивной и нейроэндокринной систем, что обуславливает высокую частоту развития осложнений и неблагоприятных исходов беременности [7]. Учитывая медико-социальную и психологическую сложность несовершеннолетних пациентов, правомочно ставить вопрос о концентрации рожавших подростков в специализированном Центре по ведению беременности и родов у несовершеннолетних, где специалисты были бы знакомы с ювенильным акушерством и особенностями подростковой психологии. Однако до сих пор в доступной научной литературе отсутствуют работы, посвященные научному обоснованию системы организации комплексной медико-социальной помощи рожавшим несовершеннолетним.

С 2013 года на базе СПбГБУЗ «Родильный дом № 10» официально работает первый в Северо-Западном регионе специализированный Центр по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама».

В структуру Центра входит амбулаторно-поликлиническое отделение родильного дома, где несовершеннолетние наблюдаются по беременности, Центр подготовки к родам, где проводятся занятия лечебной физкультурой и читаются лекции о том, как ухаживать за новорожденным, занятия с психологом и консультации юриста, а также подразделения стационара, куда несовершеннолетние госпитализируются при наличии медицинской необходимости, а также в 38 недель для подготовки к родам и родоразрешения. Приоритетным для нас является как можно более раннее привлечение забеременевших подростков для постановки на учет в Центре. Основная идея этого – подростки больше доверяют специалистам, охотнее и чаще идут на контакт в том случае, если с ранних сроков беременности знают, что здесь им всегда помогут, а это, в свою очередь, приводит к выявлению заболеваний или осложнений беременности на более ранних стадиях и профилактике развития тяжелых осложнений. Также близкий контакт между врачами, самой девочкой и ее семьей, хорошо поставленная работа подросткового и семейного психолога, а также юриста позволяют исключить саму идею отказа от новорожденного в родильном доме, когда девочка изначально даже не допускает подобной мысли.

Целью исследования был анализ организационных основ оказания медицинской по-

мощи несовершеннолетним, особенностей течения беременности и родов и их исходы у несовершеннолетних пациенток, существовавшие в СПбГБУЗ «Родильный дом № 10» до организации Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» и после организации Центра.

Материалы и методы

Первую группу составили 55 несовершеннолетних беременных женщин, родивших в СПбГБУЗ «Родильный дом № 10» до организации Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних «Маленькая мама» (2011–2012 годы). Вторую группу составили 41 несовершеннолетняя беременная женщина, родившие в том же родильном доме после официальной организации Центра (2013). В отдельную группу (третья группа – 20 человек) были выделены несовершеннолетние беременные, прошедшие в родильном доме по длинному, приоритетному для нас, маршруту, то есть начавшие наблюдаться в амбулаторно-поликлиническом отделении родильного дома, как только узнали о беременности.

Все беременные женщины были осмотрены акушером-гинекологом, консультировались терапевтом, окулистом, оториноларингологом, психологом. Клинико-лабораторное обследование включало в себя клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, функциональные почечные пробы, ультразвуковое исследование почек. Оценка гемостаза проводилась по протромбиновому индексу, тромбиновому времени, активированному парциальному тромбопластиновому времени и содержанию фибриногена в крови. Изучение тромбоцитарного звена гемостаза проведено по исследованию количества тромбоцитов венозной крови. Для выявления бактериальной флоры применялись бактериоскопические и бактериологические методы. Все ультразвуковые исследования проводились на аппарате ACCUVIX V 20. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc., Tulsa, США).

Результаты и их обсуждение

За 2011–2012 годы (до образования Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних) в «Родильном доме № 10» были родоразрешены 13,8% от всех несовершеннолетних, родивших в Санкт-Петербурге за это время. С момента образования Центра для несовер-

шеннолетних (2013) доля несовершеннолетних женщин, родивших в данном роддоме возросла до 21,1% от всех несовершеннолетних, родивших в Санкт-Петербурге за это время. При этом в первой группе (до образования Центра) до родов в «Родильном доме № 10» наблюдались 10 (18,2%) беременных, что достоверно меньше ($p < 0,01$), чем второй группе (после образования Центра) (уже 20 (48,8%) беременных) и в третьей группе (прошедшие по длинному маршруту) (до родов в роддоме № 10 наблюдались все 20 (100%) несовершеннолетних пациенток).

На учете в женской консультации состояли 52 (94,5%) первой группы и все пациентки второй и третьей групп ($p > 0,05$). Три (5,5%) пациентки первой группы нигде на учете по беременности не состояли. Только непосредственно в родах поступило 45 (81,8%) пациенток первой группы, что достоверно больше ($p < 0,01$), чем количество пациенток второй группы, поступившей непосредственно в родах (21 (51,2%). В третьей группе подобных случаев не было, все пациентки наблюдались в Центре для несовершеннолетних до родов ($p < 0,01$). Предварительно госпитализировались в отделение патологии беременности в 38 недель для обследования и определения тактики родоразрешения только 10 (18,2%) беременных первой группы, что достоверно меньше ($p < 0,01$) числа беременных второй (20 (48,8%) и третьей (20 (100%) групп несовершеннолетних пациенток, предварительно госпитализировавшихся в отделение патологии беременности.

Доплерометрия кровотоков в системе мать-плацента-плод была выполнена в родильном доме только 2 (3,6%) пациенткам из первой группы, что достоверно меньше ($p < 0,001$) количества беременных из второй 36 (87,8%) и третьей (20 (100%) групп, которым была выполнена доплерометрия в родильном доме.

Клинический анализ крови был выполнен до родов 10 (18,2%) беременным из первой группы, что достоверно меньше ($p < 0,01$) количества беременных из второй 23 (56,1%) и третьей (20 (100%) групп, которым был до родов выполнен клинический анализ крови.

Общий анализ мочи до родов был выполнен 14 (25,5%) пациенткам из первой группы, что достоверно меньше ($p < 0,01$) количества беременных из второй 23 (56,1%) и третьей (20 (100%) групп, которым был до родов выполнен общий анализ мочи.

Биохимический анализ крови и коагулограмма были выполнены до родов только 5 (9,1%)

беременным из первой группы, что достоверно меньше ($p < 0,001$) количества беременных из второй 20 (48,8%) и третьей (20 (100%) групп, которым был до родов выполнен биохимический анализ крови и коагулограмма.

Средняя прибавка в весе составила в трех группах $13,9 \pm 6,4$, $12,0 \pm 5,0$ и $12,1 \pm 4,5$ соответственно ($p > 0,05$). Артериальная гипертензия отмечалась у 6 (10,9%) пациенток первой группы и 4 (9,8%) пациенток второй группы ($p > 0,05$), в третьей группе артериальная гипертензия не отмечалась. Анемия была выявлена у 18 (32,7%) беременных несовершеннолетних в первой группе (причем, у 2 (3,7%) девочек диагностирована анемия тяжелой степени), во второй – анемия отмечена у 18 (43,9%) (преобладала анемия легкой степени тяжести, случаев анемии тяжелой степени тяжести отмечено не было), в третьей группе анемия встречалась у 4 (20,0%) девочек (только легкая степень анемии) ($p = 0,06$). Гипопротеинемия выявлена у 3 (5,5%) беременных первой группы и 6 (14,6%) беременных второй группы ($p > 0,05$), в третьей группе гипопротеинемия не отмечалась.

Преждевременные роды произошли у 4 (7,3%) несовершеннолетних беременных из первой группы, у 1 (2,4%) беременной из второй группы ($p > 0,05$), в третьей группе преждевременных родов не было. Запоздалые роды произошли у 1 (1,8%) роженицы первой группы и также у 1 (2,4%) роженицы второй группы ($p > 0,05$), у рожениц третьей группы преждевременных родов не было.

Во всех трех группах наиболее частым осложнением родового акта явилось несвоевременное излитие околоплодных вод: у 22 (40%), 16 (39%) и 9 (45%) рожениц соответственно ($p > 0,05$). Преждевременное излитие вод встречалось у 6 (10,9%), 7 (17,1%) и 5 (25,0%) соответственно ($p > 0,05$), раннее излитие вод – в 16 (29,0%), 9 (22,0%) и 4 (20,0%) случаях соответственно ($p > 0,05$). Слабость родовой деятельности отмечалась у 1 (1,8%), 2 (4,9%) и 2 (10,0%) несовершеннолетних рожениц соответственно ($p > 0,05$). Начавшаяся гипоксия плода была у 8 (14,5%), 4 (9,8%) и 2 (10,0%) рожениц соответственно ($p > 0,05$).

Перинеотомия выполнена 31 (56,4%) роженице первой группы, что достоверно чаще ($p < 0,01$), чем роженицам из второй (11 (26,8%)) и из третьей групп (5 (25,0%)). Разрывы шейки матки встречались во всех трех группах: 1-й степени – в 4 (7,3%), 4 (9,8%) и 2 (10,0%) случаях соответственно ($p > 0,05$), 2-й степени – в

2 (3,6%), 1 (2,4%) и 1 (5,0%) случае соответственно ($p > 0,05$). Разрывы влагалища также отмечены во всех трех группах: у 2 (3,6%), 3 (7,3%) и 2 (10,0%) соответственно ($p > 0,05$).

Хориоамнионит в родах отмечался только у 1 (2,4%) роженицы второй группы. Задержка частей последа с последующим ручным отделением и выделением задержавшихся частей последа была у 1 (1,8%) несовершеннолетней женщины из первой группы и у 1 (2,4%) – из второй группы ($p > 0,05$). Акушерские щипцы были наложены у 1 (1,8%) несовершеннолетней женщины из первой группы и у 1 (2,4%) – из второй группы ($p > 0,05$). Вакуум-экстракция плода проведена только у 1 (1,8%) роженицы из первой группы. В третьей группе задержки частей последа, наложения вакуум-экстрактора или акушерских щипцов не было.

Быстрыми и стремительными роды были у 12 (21,8%) рожениц первой группы, что достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у пациенток второй группы (1 (2,4%)). В третьей группы быстрых и стремительных родов не было. Патологическая кровопотеря была выявлена у 4 (7,3%) родильниц из первой группы и 2 (4,9%) – из второй ($p > 0,05$). В третьей группе патологической кровопотери не отмечалось.

Гипотрофия новорожденного при рождении в первой группе была диагностирована у 4 (7,3%) женщин, во второй – у 2 (4,9%), в третьей – у 1 (5%) ($p > 0,05$). В состоянии асфиксии ребенок родился у 2 (3,6%) женщин из первой группы и 2 (4,9%) из второй ($p > 0,05$). В третьей группе случаев рождения ребенка в состоянии асфиксии не было.

Обезболивание родов, произошедших через естественные родовые пути, было проведено 11 (22,0%) несовершеннолетним роженицам из первой группы, что достоверно реже ($p < 0,001$), чем количество несовершеннолетних пациенток из второй (19 (67,9%)) и третьей (9 (75%)) групп, которым было произведено обезболивание естественных родов.

По данным гистологического исследования последа, признаки инфекционного поражения встречались в 6 (10,9%), 6 (14,6%) и 3 (15%) случаях соответственно ($p > 0,05$), признаки хронической плацентарной недостаточности – в 24 (43,6%), 21 (51,2%) и 3 (15,0%) случаях соответственно ($p > 0,05$).

Средний койко-день в трех группах составил $6,1 \pm 1,5$, $6,4 \pm 1,7$ и $6,1 \pm 1,0$ соответственно ($p > 0,05$). В первой группе роды произошли дома у 2 (3,6%) несовершеннолетних беремен-

ных, 1 (1,8%) беременная из первой группы оказалась от ребенка в родильном доме. Во второй и третьей группах родов дома и отказов от ребенка не было.

Последние несколько лет в Санкт-Петербурге в течение года родоразрешаются около 200 несовершеннолетних женщин. С момента создания специализированного Центра, предполагающего концентрацию всех несовершеннолетних беременных в одном месте, количество беременных подростков, рожаящих в Родильном доме № 10 начало расти и в настоящее время составляет примерно 1/5 – 1/4 часть от всех несовершеннолетних, родивших в Санкт-Петербурге за год. Цель проекта создания Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних – сконцентрировать этот сложный контингент пациентов в одном, специально приспособленном для них, месте. Приоритетным для нас является прохождение забеременевшей девочки в Центре по так называемому длинному маршруту, то есть постановка ее на учет в амбулаторно-поликлиническом отделении Центра с того момента, как только она узнала о своей беременности. С момента создания Центра количество беременных подростков, наблюдавшихся в непосредственно в родильном доме до родов, достоверно возросло в 2,7 раз (с 18,2% до 48,8%), при этом только в родах поступило достоверно меньше пациенток (81,8% до создания Центра и 51,2% после его создания), а значит, у специалистов родильного дома была возможность не только дополнительно обследовать ее с медицинских позиций (что подтверждается достоверно более частым выполнением пациенткам Центра непосредственно перед родами УЗИ, доплерометрии кровотоков, различных лабораторных исследований), но и познакомиться с девочкой (и познакомить ее с родильным домом), что позволяет снять многие ее психологические страхи, понять, что она такая не одна, и что всем девочкам оказывается помощь.

В целом, результаты нашего исследования подтвердили данные литературы [4,5] о большей, чем в общей популяции, частоте осложнений беременности и родов у подростков. Но у тех, кто регулярно наблюдался в Центре, особенно с ранних сроков (по длинному маршруту), тяжесть осложнений была меньше (преобладали легкие степени преэклампсии и анемии беременных), в родах достоверно реже была частота быстрых и стремительных родов, перинотомии). В группе тех, кто пришел к нам рано и наблюдался по длинному маршруту в родах не

было хориоамнионитов, патологической кровопотери, случаев наложения акушерских щипцов или вакуум - экстракции плода, а также случаев асфиксии новорожденного. С момента создания Центра ни одна из наших маленьких пациенток не родила дома (а подавляющее большинство, как уже указывалось, пошли рожать с отделения патологии беременности) и не отказалась от ребенка в родильном доме.

Выводы

Первые результаты работы специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних на базе крупного акушерского стационара достоверно демонстрируют улучшение качества обследования беременных подростков, а также снижение частоты и тяжести осложнений беременности и родов у данной сложной категории пациентов при их концентрации в одном учреждении, где атмосфера и организация медицинской помощи учитывает клиничко-социальные и психологические особенности беременных подростков. Требуются дополнительные исследования для того, чтобы разработать оптимальную систему оказания комплексной медико-социальной помощи беременным несовершеннолетним девочкам, решавшим сохранить ребенка.

Литература

1. Гуркин, Ю.А. Основы ювенильного акушерства / Ю.А. Гуркин, Л.А. Суслопаров, Е.А. Островская. – СПб.: Фолиант. – 2001. – 352 с.
2. Дудниченко, Т.А. Перинатальные факторы риска и пути снижения перинатальной смертности и заболеваемости у юных женщин / Т.А. Дудниченко // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 2004. – 26с.
3. Хамошина, М.Б. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья девушек-подростков / М.Б. Хамошина : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб. – 1997. – 16 с.
4. Суслопаров, Л.А. Беременность и роды у несовершеннолетних: учебно-методические рекомендации / Л.А. Суслопаров // СПб. – 1997. – 9 с.
5. Шадчнева, Е.В. Особенности течения беременности и родов у подростков / Е.В. Шадчнева : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2006. – 20с.
6. Connery, H.S. Adolescent substance use and unplanned pregnancy: strategies for risk reduction / H.S. Connery, B.B. Albright, J.M. Rodolico //

Obstet Gynecol Clin North Am. – 2014. –
Vol. 41(2). – P. 191–203.

8. Renner, R.M. Abortion care for adolescent
and young women / R.M. Renner, A. de Guzman,
D. Brahmi // Int J Gynaecol Obstet. – 2014. –
Vol. 126(1). – P. 1–7.

Михайлин Е.С.

Тел.: 8-911-289-20-36

E-mail: mihailin@mail.ru

Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Берлев И.В. Итоги работы специализированного Центра по ведению беременности и родов у несовершеннолетних. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 105–109.

THE RESULTS OF WORK OF THE SPECIALIZED CENTER FOR MANAGEMENT OF PREGNANCY AND DELIVERY IN MINORS

E.S. Mikhailin^{1,2}, L.A. Ivanova¹, A.G. Savitsky^{1,2}, I.V. Berlev²

¹ Maternity hospital № 10, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article is devoted to the first results of the specialized Center for management of pregnancy and childbirth in minors «Little Mother» based in SPbGBUZ «Maternity Hospital № 10». Results of the study generally confirmed the literature data on the high frequency of complications of pregnancy and childbirth in adolescents but for those who were regularly observed in the center, especially from the early pregnancy, severity of complications was lower (dominated by light level of preeclampsia and anemia); intrapartum frequency of rapid delivery, perineotomy, abnormal bleeding, forceps or vacuum – extraction of the fetus, as well as frequency of child birth in a state of asphyxia was significantly less. Since the establishment of the Center, no minor patient did not abandon the child in a maternity hospital. Improvement in the quality of medical care for adolescents is demonstrated if they are concentrated in one institution, where the atmosphere and organization of medical care takes into account clinical, social and psychological characteristics of pregnant adolescents.

Key words: pregnancy and childbirth among minors, complications of pregnancy and childbirth among minors, specialized center for pregnant adolescents.

Authors

E.S. Mikhailin

Tel.: 8-911-289-20-36

E-mail: mihailin@mail.ru

Mikhailin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Berlev I.V. The results of work of the specialized Center for management of pregnancy and delivery in minors // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 105–109.

ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

Б.Б. Фишман, М.А. Тонеева, В.Е. Куликов, В.А. Корнилова, Э.Р. Антонова

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

Целью исследования было определение сывороточных уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа с оценкой степени их взаимосвязей у больных циррозами печени классов А, В, С по Chald-Pugh. Уровни цитокинов у 117 больных определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. Выявлено, что на фоне снижения компенсации ЦП отмечается повышение сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в пределах референсных значений, за исключением уровня ИЛ-6 при ЦП класса С. У данной категории больных уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах от 9,94 до 25,21 пг/мл со средней концентрацией $14,89 \pm 4,96$ пг/мл. Количественные соотношения и степень взаимосвязи между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Значимая корреляционная взаимосвязь отмечается между ФНО- α и ИЛ-6 ($r = 0,499$) при ЦП класса А, ФНО- α и ИЛ-2 ($r = 0,421$) при ЦП класса В.

Ключевые слова: интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, цирроз печени.

Введение

Изучению цирроза печени и его осложнений посвящено множество клинических и экспериментальных исследований. Достигнуты успехи в изучении этиологических и предрасполагающих к этому заболеванию факторов. Вместе с тем, многие вопросы патогенеза осложнений цирроза печени остаются еще недостаточно изученным, а результаты научных исследований, проводимых в этом направлении, противоречивы. В настоящее время наиболее правомочной теоретической основой, объясняющей этиологию развития осложнений при циррозе печени, считается теория периферической вазодилатации, однако и она не дает ответа на все существующие вопросы по данной проблеме [1, 2]. В настоящее время недостаточно изучены частота возникновения и характер осложнений при циррозе печени на фоне влияния цитокинов на активацию патологического процесса в печени и нарушение портального кровотока [3–6].

Кроме того, существуют данные об активации цитокинового каскада при циррозе печени. Так, гиперпродукция фактора некроза опухоли - альфа и интерлейкина-6 вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения цирроза печени [7, 8]. Учитывая разнородность данных в литературе, касающихся уровня цитокинов в сыворотке крови и их влияния, исследования механизмов патогенеза и осложнений при циррозе печени в этом направлении должны неуклонно продолжаться. В тоже время нет четких

данных о взаимосвязи между функциональными показателями печени и уровнями цитокинемий при циррозах [9, 10].

Материалы и методы исследования

Основные выводы работы основаны на научном материале, полученном при исследовании 117 пациентов циррозами печени (ЦП) вирусной этиологии без сопутствующих основного диагнозу воспалительных процессов органов и систем в стадии обострения, повышения гормонального статуса и артериальной гипертензии 3 степени. У наибольшего количества больных ($n = 54$ (46,1%)) ЦП развивался на фоне HCV-инфекции, при HBV-инфекции – у 41 (35,1%) и микс-инфекции (HCV + HBV) – у 22 (18,8%) пациентов. ЦП развивался преимущественно от 10 и более лет с момента установления диагноза. Наименьший период развития ЦП отмечался у больных смешанной этиологии (HBV + HCV-инфекций), но в то же время статистически не достоверно ($p = 0,079$) в сравнении с больными других этиологией. В среднем ЦП развивался в течение $10,1 \pm 2,8$ лет и имел место во всех возрастных периодах больных. ЦП чаще развивался у мужчин ($n = 91$ (77,8%)), чем у женщин ($n = 26$ (22,2%)) и в более молодом возрасте – у мужчин в возрастном интервале $55,4 \pm 2,9$ лет, у женщин – $62,3 \pm 3,5$ лет. Средний возраст всех больных составил $57,3 \pm 4,6$ лет.

Диагноз заболевания с верификацией результатов диагностики и лечения ставился в полном соответствии с классификацией экспертов ВОЗ (Лос-Анджелес, 1994) и Национальных клини-

ческих рекомендаций Всероссийского научного общества гастроэнтерологов (2011). На основании классификации ЦП по Chald-Pugh (1996) пациенты были разделены на 3 группы: I группу составили больные (n = 38) Chald-Pugh класса А с ФНО- α и ИЛ-2, ИЛ-6; II группу – больные (n = 40) Chald-Pugh класса В с ФНО- α и ИЛ-2, ИЛ-6; в III группу вошли больные (n = 39) Chald-Pugh класса С с ФНО- α и ИЛ-2, ИЛ-6. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев (доноры крови). Определения уровней интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) были основаны на методе твердофазного «сэндвич»-варианте иммуноферментного анализа. Для получения результатов и динамических наблюдений, адекватно отражающих изменение концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в крови, использовались наборы реагентов одного наименования («Интерлейкин-2 - ифа - бест», «Интерлейкин - 6 - ифа - бест» и «ФНО - альфа - ифа - бест») и одного того же предприятия - изготовителя (Н. Новгород). Концентрации цитокинов измерялись в крови с 9 до 11 часов.

Степень достоверности работы состояла из нескольких этапов. На первом этапе классическим методом, основанным на теории выборки, был проведен расчет объема нужной статисти-

ческой выборки. Полученный статистический материал группировался в вариационные ряды, которые далее анализировались на соответствие распределения с помощью дескриптивной статистики, закона распределения Гаусса–Лапласа. Также использовались непараметрические методы статистики, основанные на конкордации Кендалла и критериев Фридмана. Были использованы средние величины, в сравнительном анализе учитывался показатель $M \pm SD$. На втором этапе обработки полученного статистического материала была проведена группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при $p < 0,05$. По величинам интерквартильного размаха оценивалась величина распределения плотности Гаусса. С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Непосредственно статистическая обработка осуществлялась при помощи статистической программы Stat Soft Statistica, версия 8.0.

Результаты и их обсуждение

Были изучены параметры уровней ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α в крови у больных ЦП классов А, В, С. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественные значения цитокинов при циррозах печени классов А, В и С по Chald-Pugh

Цитокины	Статистические показатели						
	M \pm M	Me	M	SD	m	Размах	Плотность Гаусса
Больные циррозами печени Chald-Pugh класса А (n = 38) Косой вертикальный размер правой доли, мм Печень							
ИЛ-2, пг / мл	1,83–2,32	1,94	2,02	0,17	0,15	0,49	0,34
ИЛ-6, пг/мл	5,15–9,32	6,45	6,47	0,91	0,63	4,17	0,97
ФНО- α , пг/ мл	1,23–3,15	2,32	2,47	0,61	0,52	1,92	0,99
Больные циррозами печени Chald-Pugh класса В (n = 40)							
ИЛ-2, пг/мл	1,02–9,35	2,12	3,66	2,99	2,46	8,34	5,52
ИЛ-6, пг/мл	1,11–14,95	8,32	8,97	3,95	3,01	13,85	5,33
ФНО- α , пг/мл	1,78–3,11	2,83	2,62	0,47	1,56	5,37	3,24
Больные циррозами печени Chald-Pugh класса С (n = 39)							
ИЛ-2, пг/мл	1,04–8,39	2,46	3,99	2,41	2,01	7,35	4,27
ИЛ-6, пг/мл	9,94–25,21	13,31	14,89	4,96	4,01	15,24	7,94
ФНО- α , пг/мл	1,74–7,11	3,29	3,96	1,82	0,38	1,33	0,80

Примечание: приведены значения при CI = 0,95(\pm).

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что при ЦП в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6. Так, при ЦП класса А уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α колебались в пределах 1,83–2,32 пг/мл, 5,15–9,32 пг/мл, 1,23–3,15 пг/мл и в среднем составили $2,02 \pm 0,17$ пг/мл, $6,47 \pm 0,91$ пг/мл, $2,47 \pm 0,61$ пг/мл соответственно. При ЦП класса В уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α колебались в пределах 1,02–9,35 пг/мл, 1,11–14,95 пг/мл, 1,78–3,11 пг/мл и в среднем составили $3,66 \pm 2,99$ пг/мл, $8,97 \pm 3,95$ пг/мл, $2,62 \pm 0,47$ пг/мл соответственно. У больных ЦП класса С уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α колебались в пределах 1,04–8,39 пг/мл, 9,94–25,21 пг/мл, 1,74–7,11 пг/мл и в среднем составили $3,99 \pm 2,41$ пг/мл, $14,89 \pm 4,96$ пг/мл, $3,96 \pm 1,82$ пг/мл соответственно. При ЦП класса С пределы колебаний средних значений ИЛ-6 были выше референсных значений доноров и отмечались в пределах $14,89 \pm 4,96$ пг/мл. Также необходимо отметить, что колебания уровней ИЛ-6 при ЦП класса А находились в пределах референсных

значений, класса В – у 42,5% из 40 больных, класса С только у 30,8% из 39 больных. У других больных ЦП классов В и С уровни колебаний ИЛ-6 превышали референсные значения.

У больных ЦП класса А величины интерквартильных размахов уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α составляли 0,49, 4,17, 0,99, медианы – в пределах 1,94, 6,45, 2,83 соответственно. У больных ЦП класса В величины интерквартильных размахов уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α составляли 8,34, 13,85, 5,37, медианы – 2,12, 9,22, 3,29 соответственно. У больных ЦП класса С величины интерквартильных размахов уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α были 7,35, 15,27, 1,33, медианы – 2,46, 13,31, 2,32 соответственно. У доноров в возрасте от 20 до 60 лет пределы колебаний концентраций для ИЛ-2 составляли от 0,1 до 9,7 пг/мл, ИЛ-6 от 0,2 до 9,8 пг/мл и ФНО- α от 0,1 до 4,7 пг/мл соответственно (у доноров полученные данные уровней статистически не противоречат заводу-изготовителю). По медиане уровень цитокинемии у больных ЦП выше в сравнении с донорами.

Была изучена взаимосвязь между уровнями ИЛ-2, -6, ФНО- α при ЦП классов А, В, С. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты матричного корреляционного анализа взаимосвязи цитокинов при ЦП классов А, В, С

	ИЛ-6 ЦП А	ИЛ6 ЦП В	ИЛ6 ЦП С	ФНО ЦП А	ФНО ЦП В	ФНО ЦП С	ИЛ2 ЦП А	ИЛ2 ЦП В	ИЛ2 ЦП С
ИЛ6 ЦП А		0,006	0,043	-0,499	-0,175	0,080	-0,371	-0,112	-0,070
ИЛ6 ЦП В	0,006		-0,072	-0,140	-0,007	0,206	0,372	-0,060	-0,237
ИЛ6 ЦП С	0,043	-0,072		-0,155	0,166	0,292	0,040	0,234	-0,127
ФНО ЦП А	-0,499	-0,140	-0,155		0,305	0,080	-0,224	-0,098	0,187
ФНО ЦП В	-0,175	-0,007	0,166	0,305		0,012	-0,175	0,421	-0,371
ФНО ЦП С	0,080	0,206	0,292	0,080	0,012		0,109	-0,023	-0,053
ИЛ2 ЦП А	-0,371	0,372	0,040	-0,224	-0,175	0,109		-0,060	-0,091
ИЛ2 ЦП В	-0,112	-0,060	0,234	-0,098	0,421	-0,023	-0,060		-0,316
ИЛ2 ЦП С	-0,070	-0,237	-0,127	0,187	-0,371	-0,053	-0,091	-0,316	

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что в результате матричного корреляционного анализа взаимосвязей между цитокинами при циррозах печени классов А, В, С было выявлено, что наиболее значимые корреляционные взаимосвязи наблюдались между фактором некроза опухоли- α и интерлейкином-6 при ЦП класса А ($r = -0,499$), фактором некроза опухоли- α и интерлейкином-2 при ЦП класса В ($r = 0,421$).

Выводы

1. На фоне снижения компенсации цирроза печени отмечается повышение сывороточных уровней ИЛ 2, ИЛ 6 и ФНО α в пределах референсных значений, за исключением уровня ИЛ-6 при циррозе печени класса С. У данной категории больных уровень ИЛ-6 превышает референсные значения и находится в пределах от 9,94 до 25,21 пг/мл со средней концентрацией $14,89 \pm 4,96$ пг/мл.

2. Количественные соотношения и степень взаимосвязи между цитокинами определяются компенсацией цирроза. Значимая корреляционная взаимосвязь отмечается между ФНО- α и ИЛ-6 ($r = 0,499$) при циррозе печени класса А, между ФНО- α и ИЛ-2 ($r = 0,421$) при циррозе печени класса В.

Литература

1. *Ивашкин, В.Т.* Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени / В.Т. Ивашкин // Российский физиологический журнал. – 2009. – №10. – С. 74–76.
2. *Iwakiri, Y.* The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y.I. wakiri, R.J. Groszmann //

Hepatology. – 2006. – Vol. 43, Suppl.1. – P. 122–130.

3. *Chen, T.A.* Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / T.A. Chen, T.Y. Csao, T.A. Chen // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.44, № 5. – P. 619–625.

4. *Nagano, T.* Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis / T. Nagano [et al.] // J. Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 19. – P. 422–426.

5. *La Villa, G.* Hemodynamic alterations in liver cirrhosis / G. La Villa, P. Gentilini // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29. – P. 113–119.

6. *Мироджанов, Г.К.* Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени / Г.К. Мироджанов [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – №1. – 47–53.

7. *Пальцев, М.А.* Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Зайратьянц. – М.: ГЭОТАВР, 2011. – 1206 с.

8. *Шерлок, Ш.М.* Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М: Медицина, 1999. – 115 с.

9. *Köksal, A.S.* Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis / A.S. Köksal, S. Köklü, M. İbic // Dig. Dis. Sci. – 2007. – Vol. – 52, № 12. – P. 3494–3497.

10. *Navasa, M.C.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality / M. Navasa [et al.] // J. Hepatol. – 1998. – Vol. 27. – P. 1226–1232.

В.Е. Куликов
Тел. 89272708266,
E-mail: kulikov69@bk.ru

Фишман Б.Б., Тонеева М.А., Куликов В.Е., Корнилова В.А., Антонова Э.Р. Динамика цитокинов и их взаимосвязь у пациентов с циррозами печени // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 110–114.

DYNAMICS OF CYTOKINS AND THEIR INTERRELATION IN LIVER CIRRHOSIS*B.B. Fishman, M.A. Toneeva, V.E. Kulikov, V.A. Kornilova, E.R. Antonova*

Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Velikiy Novgorod, Russia

The research objectives are to determine serum interleukins (IL-2, IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and evaluate their interrelation in liver cirrhosis (class A, B, C according to Chad-Pugh). 117 patients were examined and their cytokines levels were determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Elevation of cytokine levels IL-2, I-6 and TNF- α within reference values was found in liver cirrhosis cases, except for level IL-6 in liver cirrhosis cases of class C. In these cases IL-6 level exceeds reference values and is within the limit of 9,94 - 25,21 pg / ml with average concentration of $14,89 \pm 4,96$ pg / ml. Correlation is found between TNF- α and IL-6 ($r = - 0,499$) in liver cirrhosis of class A and correlation between TNF- α and IL-2 ($r = 0,421$) is found in liver cirrhosis of class B.

Key words: interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, cirrhosis of liver.

Authors

V.E. Kulikov

Tel.: 89272708266

E-mail: kulikov69@bk.ru

Fishman B.B., Toneeva M.A., Kulikov V.E., Kornilova V.A., Antonova E.R. Dynamics of cytokins and their interrelation in liver cirrhosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 110–114.

УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Э.Г. Мурашов¹, С.В. Столов¹, А.А. Толоян²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург
Россия

² Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Для оценки выраженности воспалительного процесса у 80 больных бронхиальной астмой изучено содержание ряда цитокинов в бронхоальвеолярного лаважа методом иммуноферментного анализа и содержание в сыворотке крови маркеров атопии (общего иммуноглобулина Е, эозинофилов и эозинофильного катионного белка). Установлено, что обострение бронхиальной астмы сопровождается повышением содержания IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF в бронхоальвеолярном лаваже. Продукция данных цитокинов у больных атопической формой бронхиальной астмы происходит интенсивнее, чем у больных смешанной формой. После курса этиотропной терапии уровни цитокинов понизились, а содержание IFN- γ повысилось.

Ключевые слова: бронхоальвеолярный лаваж, цитокины, бронхиальная астма.

Введение

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее значимых и часто встречающихся заболеваний в мире. Современная концепция патогенеза БА констатирует, что в её основе лежит хронический иммуновоспалительный процесс в стенке бронха [8, 9]. В развитии такого воспаления участвуют мононуклеары, а также посредники межклеточной кооперации — цитокины и хемокины [10, 11]. Изучение системы цитокинов у больных БА может быть полезным в оценке тяжести процесса и прогноза заболевания в целом. Вместе с тем, определение содержания цитокинов непосредственно в стенке бронха представляет большие трудности. В этой связи перспективным направлением изучения активности воспалительного процесса в бронхоальвеолярной ткани может стать оценка содержания цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже, получаемая при проведении лечебной санации бронхов [12].

Выделение двух основных вариантов БА — атопического и эндогенного — позволяет эффективнее контролировать течение заболевания и проводить патогенетическую терапию. Для диагностики атопического варианта БА широко используются лабораторные показатели, включающие общий и специфический иммуноглобулин Е (IgE), эозинофильный катионный протеин (ECP), триптазу и др. [4,5,6,7]. Сочетанное применение методов оценки выраженности иммунного и аллергического воспаления является одним из необходимых условий верификации патогенетического варианта БА и выбора тактики ведения таких больных.

Цель исследования: изучить взаимосвязи между маркерами атопии в крови, клиническим течением БА и цитокиновым спектром бронхоальвеолярной жидкости у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 80 больных БА, из них 48 женщин и 32 мужчины. Средний возраст больных составил $51,3 \pm 7$ лет. У всех больных была диагностирована частично контролируемая БА средней степени тяжести. Верификация клинического варианта и тяжести БА проводилась в соответствии с GINA (2014).

Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — 40 больных с атопическим вариантом БА, 2-я группа — 40 больных со смешанным вариантом БА. Длительность заболевания в 1-й группе составила $8,7 \pm 3,7$ лет, во 2-й — $15,6 \pm 5,1$ лет. Группа сравнения была представлена 20 пациентами терапевтического отделения в возрасте $43,2 \pm 7$ лет без бронхолегочных заболеваний.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА при поступлении в стационар и выписке оценивали на электронном спироанализаторе «ДИАМАНТ» (Россия) в соответствии с рекомендациями GINA (2014) [12]: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ1/ФЖЕЛ.

Аллергологическое обследование включало сбор анамнеза, кожные скарификационные пробы с неинфекционными аллергенами (вне обо-

стрения заболевания). Также использовались методы определения уровня эозинофилов в периферической крови, общего IgE и катионного белка эозинофилов. При сборе аллергологического анамнеза учитывались атопические заболевания, семейный анамнез, влияние климата и физических факторов.

Определение уровня общего IgE проводили с использованием диагностических наборов «IgE общий» производства компании «Hoffmann La Roche Ltd» (Германия) в соответствии с инструкцией производителя методом электрохемилюминесценции на приборе «Cobas e 411» (Япония). Определение уровня катионного белка эозинофилов (ЕСР) в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом с применением реагентов для определения ЕСР, согласно инструкции производителя, на приборе «UniCAP 100» фирмы «Phadia» (Швеция). Уровень ЕСР в сыворотке крови позволял оценить выраженность эозинофильного воспаления.

Материалом для иммунологического и цитологического исследований служила бронхоальвеолярная жидкость, полученная на 2–3 сутки госпитализации после стойкого купирования бронхоспазма и стабилизации клинического состояния. Повторный забор бронхоальвеолярной жидкости проводили перед выпиской, обычно на 16-е сутки после поступления в стационар. Для получения смыва из участка лёгкого бронхоскоп продвигали до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх. Бронхоальвеолярную жидкость получали с помощью бронхоскопа цитологической щёткой. Содержание в бронхоальвеолярной жидкости цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) определяли на анализаторе Bio-Plex (Фирма «Bio-Red» USA). Чувствительность тест-системы для различных цитокинов находилась в диапазоне 0,27–0,5 пг/мл.

Лечение в стационаре проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1998) и GINA (2014) 2-агонистами быстрого действия через небулайзер по одной дозе беродуала (1мл) каждые 20

мин в течение одного часа в сочетании с ингаляцией кислорода. При отсутствии эффекта добавляли парентерально глюкокортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг с интервалом 2 ч). При сохранении ПСВ (пиковая скорость выдоха) ниже 60% от должного или от наилучшего значения в течение 3 ч приступ расценивали как тяжёлый. К лечению добавляли метилксантины. Насыщающую дозу вводили из расчёта 5–6 мг/кг массы тела; поддерживающую дозу – в виде длительной инфузии по 0,5–0,6 мг/кг массы тела. Одновременно увеличивали дозу парентеральных глюкокортикостероидов: 250 мг гидрокортизона сукцината или 90–120 мг преднизолона каждые 6 ч. Эффективность лечения оценивали по приросту ОФВ1 на 15% и более.

Статистическая обработка результатов клинических и инструментальных исследований проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Рассчитывались: средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD). Вариационный анализ учитывал расчёт медиан Me и межквартильного интервала Q25-Q75. Результаты считались достоверными при достижении уровня значимости различий при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ [13].

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования были выделены следующие группы больных:

1-я группа (40 человек) включала больных атопической бронхиальной астмой (АБА),

2-я группа (40 человек) включала больных смешанной бронхиальной астмой (СБА),

3-я группа (20 человек) – контрольная, без бронхолёгочных заболеваний.

Клиническая характеристика больных по группам представлена в табл.1.

У больных всех групп при поступлении и перед выпиской после курса лечения проводилось определение параметров ФВД (табл. 2), а также лабораторных показателей в сыворотке крови: количества эозинофилов, содержания общего IgE и катионного белка эозинофилов.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных БА

Группы	Клинические варианты БА	Возраст, лет	Пол		Длительность БА, годы
			муж	жен	
1	Атопическая БА	39,7±6,5	13 (32,5%)	27 (67,5%)	9,7±3,5
2	Смешанная БА	53,3±6,5	17 (42,5%)	23 (57,5%)	16,7±5,4
3	Контрольная группа	43,3±7,9	7 (35%)	13 (65%)	-

Показатели ФВД у больных БА в группах (Ме (25%–75%))

Показатель	Атопическая БА		Смешанная БА		Контроль	P
	1-я группа		2-я группа			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	1	2	3	4		
ОФВ1 (%)	58,5 (43,4–67,2)	79,5 (69,4–95,3)	43,5 (34,6–58,7)	73,3 (57,6–89,2)	86,3 (70,4–104,7)	P1,2<0,05 P1,5<0,05 P3,5<0,05
ЖЁЛ (%)	65,6 (49,7–79,1)	84,3 (74,9–91,5)	62,9 (48,8–78,6)	78,4 (59,9–97,8)	96,2 (79,5–110,2)	P1,5<0,05 P3,5<0,05
ПОСвыд. (%)	63,3 (48,5–79,9)	79,4 (61,9–98,8)	61,1(47,5–77,6)	77,1 (61,4–92,9)	90,5 (81,5–109,4)	P1,5<0,05 P3,5<0,05

Примечание: ОФВ1 – объём форсированного выдоха за 1 секунду (%); ЖЁЛ – жизненная ёмкость лёгких (%); ПОСвыд. – пиковая объёмная скорость выдоха (%).

При анализе показателей ФВД установлено, что при поступлении во всех группах больных средние значения ОФВ1 и ПОСвыд. указывали на наличие бронхиальной обструкции. Во 2-й группе больных СБА установлена тенденция к более выраженной обструкции по сравнению с 1-й группой больных АБА: 2-я группа: ОФВ1–43,5 % (34,6–58,7), ПОС выд. – 61,1 % (47,5–77,6); 1-я группа: ОФВ1–58,5 % (43,4–67,2), ПОС выд. –63,3 % (48,5–79,9). Лекарственная терапия, проводившаяся в течение 10–14 суток, привела к регрессу бронхиальной обструкции. При этом, достоверное повышение ОФВ1 на фоне проведённой терапии отмечено только в 1-ой группе больных АБА: 58,5% (43,4–67,2) и 79,5% (69,4–95,3) соответственно ($p<0,05$), по сравнению со 2-ой группой СБА: 43,5% (34,6–58,7) и 73,3% (57,6–89,2).

Специфичным лабораторным маркером аллергических заболеваний является IgE к определенному аллергену. В реальной клинической

практике в сыворотке крови чаще определяют уровень общего IgE, который хотя и является менее специфическим маркером атопии, но позволяет дифференцировать группу аллергических заболеваний от другой соматической патологии. По усредненным статистическим данным у 70% взрослых больных атопической бронхиальной астмой уровень общего IgE превышает референтные значения, более чем на два стандартных отклонения. В нашем исследовании содержание общего IgE в группе больных атопической БА существенно превышало значения, характерные для смешанного варианта БА (табл. 3).

До лечения содержание общего IgE было достоверно выше у больных атопической БА по сравнению с СБА (587 кЕ/Л (494–689) и 205 кЕ/Л(148–249) соответственно ($P<0,05$). По мере санации содержание общего IgE понизилось в обеих группах: у больных АБА 4-кратно, у больных СБА – двукратно.

Таблица 3

Содержание общего IgE в сыворотке крови больных БА (Ме (25%–75%))

Показатель	Атопическая БА		Смешанная БА		Контрольная группа	P
	1-я группа		2-я группа			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	1	2	3	4		
IgE общ., кЕ/Л	587(494–689)	125(106–143)	205 (161–249)	104(71–139)	82(50–117)	P1,2<0,05 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P1,5<0,05 P2,5<0,05

Следующим этапом исследования стала оценка содержания *ЕСР* в сыворотке крови наблюдаемых пациентов. *ЕСР* является специфичным маркером активности эозинофилов. Он секретируется в кровь сенсибилизированными эозинофилами при аллергических и воспалительных реакциях. Его содержание в крови коррелирует с выраженностью аллергических реакций. Результаты исследования приведены в табл. 4.

Согласно полученным данным максимальное содержание *ЕСР* исходно отмечено в группе больных атопической БА по сравнению с СБА: 50,1 нг/мл (39,2–63,4) и 29,7 нг/мл (21,4–37,3), причём выявленные различия были достоверными: ($p < 0,05$) соответственно. На фоне проводимого лечения содержание *ЕСР* снижалось: в 1-й группе больных с 50,1 нг/мл (39,2–63,4) до 18,6 нг/мл (12,9–20,1) ($p < 0,05$); во 2-й группе с 29,7 нг/мл (21,4–37,3) до 16,6 нг/мл (11,7–20,5) ($p < 0,05$). При этом снижение показателя у больных АБА понизилось более чем в три раза, а в группе больных СБА – менее, чем в 2 раза.

Уровень содержания в группах больных БА эозинофилов представлен в табл. 5.

До начала лечения содержание эозинофильной фракции лейкоцитов в крови больных АБА и СБА имело существенное различие. При ато-

пическом варианте БА их уровень составлял 9,8% (7,8–11,9), а при смешанном варианте – 5,9% (4,5–6,5). Различия в группах атопической и смешанной БА по уровню эозинофилов были достоверны ($p < 0,05$). После курса лечения достоверное снижение этого показателя произошло в группе АБА: с 9,8% (7,8–11,9) до 4,8% (3,2–5,7), ($p < 0,05$). В группе больных СБА также отмечалось снижение количества эозинофилов, однако оно не было достоверно значимо: с 5,9% (4,5–6,5) до 4,1% (2,9–4,7).

Таким образом, оценка содержания общего IgE, *ЕСР* и количества эозинофилов позволяет проводить дифференцировку патогенетических вариантов БА. Для атопической БА в период обострения характерным явилось почти двукратное увеличение *ЕСР* и количества эозинофилов, а также почти трехкратное увеличение общего IgE по сравнению со смешанной формой БА. Выявленная закономерность между вариантом течения БА и лабораторными показателями атопии может иметь существенное значение при выборе тактики ведения таких больных. Проведенное лечение снижало указанные показатели атопии независимо от патогенетического варианта БА, но более значимое снижение удалось достичь у больных с атопическим вариантом заболевания.

Таблица 4.

Содержание *ЕСР* в периферической крови в больных БА (Ме (25%–75%))

Показатель	Атопическая БА		Смешанная БА		Контрольная группа	P
	1-ая группа		3-ая группа			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	1	2	3	4		
<i>ЕСР</i> , нг/мл	50,1 (39,2–63,4)	18,6 (12,9–20,1)	29,7 (21,4–37,3)	16,6 (11,7–20,5)	12,8 (7,2–16,1)	P1,2<0,05 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P1,5<0,05

Таблица 5

Содержание эозинофилов в периферической крови больных БА (Ме (25%–75%))

Показатель	Атопическая БА		Смешанная БА		Контрольная группа	P
	1-я группа		3-я группа			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	1	2	3	4		
Эозинофилы, (%)	9,8 (7,8–11,9)	4,8 (3,2–5,7)	5,9 (4,5–6,5)	4,1 (2,9–4,7)	2 (1,5–3)	P1,2<0,05 P1,5<0,01 P2,5<0,05 P3,5<0,05 P1,3<0,05

При изучении цитокиновой активности в бронхоальвеолярной жидкости выявлено существенное увеличение содержания ряда интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8), а также фактора

некроза опухоли (TNF- α) и колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в обеих группах больных (табл. 6).

Установлено, что различные патогенетические варианты БА характеризовались индиви-

Таблица 6

Показатели содержания цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости в группах (Ме (25%-75%))

Цитокины, пг/мл	Атопическая БА		Смешанная БА		Контрольная группа	P
	1-я группа		2-я группа			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	1	2	3	4	5	
IL-2	1,5 (1,1-1,9)	1,3 (1,0-1,6)	1,8 (1,3-2,3)	0,86 (0,6-1,0)	1,09 (0,8-1,4)	-
IL-4	136,0 (107,1-164,2)	45,0 (38,6-58,3)	91,3 (70,7-106,5)	33,6 (20,9-42,7)	5,9 (4,4-7,5)	P1,2<0,05 P1,5<0,01 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P3,5<0,01 P4,5<0,05
IL-6	134,2 (90,6-143,5)	34,2 (20,6-43,5)	43,7 (20,5-57,2)	6,4 (3,5-8,7)	2,7 (2-3,4)	P1,2<0,05 P1,5<0,01 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P3,5<0,01 P4,5<0,05
IL-8	5574 (4054-6012)	867 (745-1047)	2193 (1588-2604)	472 (348-645)	159 (123-198)	P1,2<0,01 P1,5<0,01 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P3,5<0,01 P4,5<0,05
IL-10	3,1 (2,3-4,0)	1,5 (1,2-2,4)	4,0 (3,1-4,9)	1,8 (1,4-2,2)	1,0 (0,7-1,3)	P1,2<0,05 P1,5<0,05 P3,4<0,05 P3,5<0,05 P4,5<0,05
GM-CSF	6,1 (4,6-7,6)	2,5 (2,0-3,1)	3,4 (2,2-4,4)	1,7 (1,3-2,2)	1,3 (0,9-1,6)	P1,2<0,05 P1,5<0,01 P1,3<0,05 P3,4<0,05 P3,5<0,01 P4,5<0,05
IFN- γ	2,9 (2,1-3,9)	8,7 (5,4-12,1)	2,2 (1,4-3,1)	12,6 (8,9-16,3)	2,3 (1,7-2,9)	P1,2<0,05 P3,4<0,05 P4,5<0,01
TNF- α	2,9 (2,2-3,5)	1,8 (0,6-1,2)	1,9 (1,4-2,4)	1,2 (0,8-1,7)	0,7 (0,5-0,9)	P1,2<0,05 P1,5<0,05 P3,5<0,05
IL-4/ IFN- γ	51,0 (39,5-69,5)	7,5 (4,1-10,9)	41,2 (34,1- 53,7)	2,9 (1,6-3,4)	2,6 (1,9-3,3)	P1,2<0,05 P1,5<0,01 P1,3<0,05 P3,4<0,01 P3,5<0,01

дуальными цитокиновыми профилями. Так, для атопической формы в фазу обострения более характерно повышение содержания IL-4, IL-6, IL-8 и GM-CSF, значения которых были достоверно выше, чем у больных СБА. Также необходимо отметить, что содержание в бронхоальвеолярной жидкости всех изученных цитокинов, за исключением IL-2, многократно (от 2 до 70 раз) превышало уровни контрольной группы.

Статистически достоверное снижение уровня TNF- α на фоне лечения отмечалось только в группе с АБА: 2,9 пг/мл (2,2–3,5) и 1,8 пг/мл (0,6–1,2) соответственно ($p < 0,05$).

Проводимая терапия влияла на содержание цитокинов в промывной жидкости: достоверно понизилось содержание IL-6 и IL-8 у больных как атопической, так СБА. Для IL-10 достоверное снижение отмечено лишь в группе СБА (4,0 пг/мл (3,1–4,9) и 1,8 пг/мл (1,4–2,2) соответственно ($p < 0,05$)).

Снижение уровней IL-4 и GM-CSF также отмечалось в обеих группах.

По мере санации в обеих группах отмечалось статистически значимое повышение уровня IFN- γ , но во 2-й группе больных с СБА отмечалось более существенное его повышение. Достоверное снижение коэффициента IFN- γ /IL-4 после лечения также отмечалось в обеих группах больных. Для больных АБА с 51,0 пг/мл (39,5–69,5) до 7,5 пг/мл (4,1–10,9) ($p < 0,05$), для группы СБА – с 41,2 пг/мл (34,1–53,7) до 2,9 пг/мл (1,6–3,4) ($p < 0,01$).

Вместе с тем, уровень IL-2 в бронхоальвеолярной жидкости не отличался от группы контроля и не изменялся под влиянием лечения как в группе АБА, так и СБА.

Таким образом, результаты исследования показали, что лабораторные маркеры атопической БА – общий IgE и катионный белок эозинофилов, отражают тяжесть обострения заболевания и могут служить показателем эффективности проводимого лечения. Иммунологическое исследование бронхоальвеолярной жидкости подтвердило наличие выраженного воспаления в лёгочной ткани больных БА. В процессе изучения содержания цитокинов в промывной жидкости выявлены отличия двух патогенетических вариантов БА, заключающиеся в большей выраженности иммунного воспаления в лёгочной ткани у больных АБА по сравнению СБА. В большей мере это относится к таким маркерам воспаления, как IL-4, IL-6 и IL-8.

Полученные в исследовании данные позволяют говорить о различных механизмах развития обострения БА у больных при атопической и смешанной формах заболевания. При первом варианте БА иммунологическая активность существенно выше, чем у больных СБА. Оценка содержания цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости, проведенная по окончании курса этиотропной терапии, может служить методом контроля эффективности лечения больных БА.

Выводы:

1. Лабораторные маркеры атопической БА – общий IgE и катионный белок эозинофилов отражают тяжесть обострения заболевания и могут служить показателем эффективности проводимого лечения.

2. Исследование содержания цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости позволяет проводить дифференциальную диагностику различных форм БА. Специфическими маркерами атопической БА являются многократно повышенные уровни IL-4, IL-6 и IL-8.

3. Патогенетическая терапия БА снижает содержание IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF и повышает IFN- γ . Оценка содержания цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости может служить показателем эффективности лечения заболевания.

Литература

1. Царёв В.П. Нарушения иммунологического гомеостаза у больных бронхиальной астмой // Медицинские новости. – 2003. – № 9. – С. 3–7.
2. Рябова Л.В., Яцук О.И., Зурочка А.В., Шушарина Л.В., Трусков Н.П., Васильева И.В. Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике поражения лёгких при бронхиальной астме // Материал 5-й конференции иммунологов Урала. – Оренбург. – 2006. – С. 170–171.
3. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Иммунологические механизмы аллергических реакций // Общая аллергология, Т.1 / Под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб: Нордмед-Издат, 2001. – С. 169–381.
4. Ryabava L. Zurochka A. Cytokine regulation of the chronicle inflammation of bronchial asthma patients // Eur.Respir J. – 2005. – Vol. 26. – Suppl. 49. – P. 590.
5. Рябова Л.В., Зурочка А.В. Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания // Медицинская иммунология. – 2007. – Т.9. – № 4–5. – С.491–498.

6. Teran LM. CCL chemokines and asthma // Immunol Today. – 2000. – Vol. 21. – № 5. – P. 235–242.

7. Зурочка А.В., Дворчик Е.Е., Квятковская С.В., Шестакова Е.В. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11. – № 2–3. – С. 279–286.

8. Блажко В.И., Ефимов В.В., Воейкова Л.С., Талалай И.В. Клеточный состав и содержание цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных бронхиальной астмой с различной чувствительностью бронхиального дерева к метахолину // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 3. – С. 92–95.

9. Тотолян А.А. Иммуноглобулин E: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование / А.А. Тотолян // Аллергология. – 1998. – № 2. – С. 4–7.

10. Wen FQ, Kohyama T, Liu X, Zhu YK et al. Interleukin-4 and interleukin-13 enhanced transforming growth factor-beta2 production in cultured human bronchial epithelial cells is attenuated by interferon-gamma // Am J Respir Cell Moll Biol. – 2002. – Vol. 26. – № 4. – P. 282–290.

11. Karolien Bloumen, Sandra Verstraelen, Rosette Van Den Heuvel, Hilda Witters, Inga Nelissen, Greet Scheters. The allergic cascade: Review of the most important molecules in the asthmatic lung // Immunology Letters. – 2007. – № 113. – P. 6–18.

12. Lampinen M, Rak S, Venge P. The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the hemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung // Clin. Exp. Allergy. – 1999. – Vol. 29. – P. 314–322.

13. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекция для адъюнктов и аспирантов. – СПб.: ВмедА, 2005. – С. 112–136.

С.В. Столов

Тел.: +7921 954 55 93

E-mail: sergey.stolov@szgmu.ru

Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.А. Тотолян Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе различных вариантов бронхиальной астмы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 115–121.

CYTOKINES PROFILE BRONCHOALVEOLAR LAVAGE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

E.G. Murasov¹, S.V. Stolov¹, A.A. Totolian²

¹ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute of epidemiology and microbiology named after Pasteur, St. Petersburg, Russia

To assess the extent of inflammatory process in 80 patients with bronchial asthma examined the content of several cytokines in bronchoalveolar lavage enzyme analysis. Found that the exacerbation of bronchial asthma accompanied by increase of IL-4, IL-6, IL-8 and GM-CSF in bronchoalveolar lavage. Production of cytokines in patients with atopic form bronchial asthma is higher than in patients with mixed form. After a course of antiviral therapy levels have declined, and the contents of cytokine IFN- γ .

Keywords: bronchoalveolar lavage, cytokines, bronchial asthma.

Authors

S.V. Stolov

Tel.: +7921 954 55 93

E-mail: sergey.stolov@szgmu.ru

E.G. Murasov, S.V. Stolov, A.A. Totolian Cytokines profile bronchoalveolar lavage patients with bronchial asthma // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 115–121.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ ТАРИФА НА ПРОВЕДЕНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РАБОТУ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ЭТАПА СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

И.М. Барсукова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия

В статье обоснована высокая значимость стандартизации и тарификации услуг скорой медицинской помощи, а также статистика успешного внедрения тарифов на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи в субъектах Российской Федерации, в том числе в Санкт-Петербурге. Показано, что наличие специализированного тарифа на проведение тромболитической терапии в субъектах РФ явилось стимулирующим фактором внедрения этой современной технологии в работу скорой медицинской помощи, способствовало приведению алгоритма оказания медицинской помощи больным с острым и повторным инфарктом миокарда в соответствие с утвержденным стандартом, повышению качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, тарифы скорой медицинской помощи, медико-экономические тарифы

Введение

В связи с вступлением в силу Федерального Закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и Федерального Закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» основные направления модернизации скорой медицинской помощи (далее – СМП) связаны с обеспечением доступности и качества медицинской помощи, рациональным использованием имеющихся ресурсов здравоохранения. Механизмом достижения этой цели является сбалансированность между необходимыми объемами, структурой медицинской помощи, условиями ее оказания и необходимыми для этого финансовыми средствами. Одним из приоритетных направлений развития здравоохранения в Российской Федерации (далее – РФ) является его стандартизация.

Важным механизмом, стимулирующим рост эффективности использования ресурсов, является выбор способа финансирования медицинской помощи, создающего условия для формирования оптимальной структуры и объемов медицинской помощи, повышения качества оказываемой медицинской помощи [1]. Наибольшую экономическую мотивацию имеет оплата медицинской помощи не за ее усредненный объем, а за пролеченных больных (по нозологическим формам). Она конкретизирует сто-

имость услуги по каждому больному, позволяет возмещать затраты на оказание медицинской помощи. Помимо способов оплаты СМП, ключевым понятием в финансово-экономическом благополучии учреждения являются тарифы на медицинские услуги. Тарифы на оплату медицинской помощи (услуги) включают статьи затрат, установленные территориальной программой обязательного медицинского страхования (далее – ОМС). Методика расчета тарифов установлена Правилами обязательного медицинского страхования (утв. Приказом Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 N 158н). Расходы рассчитываются исходя из затрат учреждения, непосредственно связанных с оказанием медпомощи (медуслуги), и затрат, необходимых для обеспечения деятельности учреждения в целом [2].

Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые по территориальной программе ОМС, определяются соглашением между заинтересованными сторонами, для чего в субъектах РФ создаются и функционируют согласительные комиссии. Члены согласительной комиссии участвуют в разработке Положения о порядке оплаты медицинских услуг в системе ОМС. Как отмечено в Письме Минздрава России от 20.12.2012 N 14-6/10/2-5305, поскольку субъекты РФ самостоятельно решают вопрос о выборе конкретных способов оплаты медицинской помощи в рамках Программы государственных гарантий обеспе-

чения гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи, способы оплаты медицинской помощи и тарифы на оплату медицинской помощи по ОМС устанавливаются соглашением между уполномоченным государственным органом субъекта РФ, территориальным фондом ОМС, представителями страховых медицинских организаций, профессиональных медицинских ассоциаций, профессиональных союзов медицинских работников. Следует отметить, что положительный эффект от того или иного способа оплаты медицинской помощи во многом зависит от правил и техники формирования тарифов на медицинские услуги, а также от точности расчетов, отражающих сложившиеся технологии оказания медицинской помощи [3].

Вопросы повышения качества медицинской помощи предусматривают наличие определенных критериев, эталонов структуры, процесса и результата, то есть наличия стандартов. В основе тарифов лежат стандарты, которые могут быть разработаны как для структуры, так и для процесса и результатов деятельности организации и связаны с затратами ресурсов. Среди стран, наиболее активно работающих над созданием стандартов, следует назвать США, развитые страны Европы, Японию. Быстрый рост стоимости медицинской помощи приводит к стремлению экономистов с помощью стандартизации снизить расходы системы здравоохранения [4].

Потребность в стандартизации и тарификации услуг особенно актуальной для скорой медицинской помощи стала с 2013 года в связи с переходом к финансированию в системе обязательного медицинского страхования, повлекшим за собой изменение системы учета и контроля в медицинских организациях скорой медицинской помощи, в том числе целевого использования средств ОМС и контроля качества медицинской помощи. Этой цели служит разработка медико-экономических стандартов СМП (далее – МЭС), которые позволят тарифицировать медицинскую помощь в разрезе заболеваний (нозологий). МЭС – это унифицированные эталоны гарантированного объема диагностических, лечебных и профилактических процедур, а также требований к результатам лечения конкретных нозологических форм (заболеваний) с учетом категории сложности (трудозатрат) и экономических нормативов [4].

Цель исследования: оценка эффективности внедрения тарифа на проведение тромболитической терапии в работу догоспитального этапа скорой медицинской помощи.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила Отраслевая статистическая отчетность за 2012–2013 годы (форма № 40 «Отчет станции (отделения), больницы скорой медицинской помощи»), а также территориальные программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2012, 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов во всех (83) субъектах Российской Федерации. Использованы правовой, организационный, финансово-экономический, статистический методы исследования.

Результаты и их обсуждение

Примером успешной работы могут служить тарифы на проведение тромболитической терапии (далее – ТЛТ) на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи в субъектах Российской Федерации. Вопросам проведения ТЛТ уделяется большое внимание в нашей стране. Данные статистики отмечают рост числа случаев проведения ТЛТ при остром и повторном инфаркте на догоспитальном этапе СМП до 10 тыс. случаев в год, что составляет 4,8% от общего числа больных с данной патологией в условиях СМП. Несомненно высокая значимость этого способа лечения, а также проблемы его широкого внедрения в работу СМП: одной из ведущих является высокая стоимость тромболитических препаратов, ограничивающая их закупки. Проблему эту решает разработка медико-экономических стандартов СМП на проведение ТЛТ с последующей тарификацией услуги, что позволяет компенсировать затраты медицинской организации на проведение дорогостоящего лечения. Оплата за проведение системного тромболитизиса на догоспитальном этапе СМП подразумевает выставление тарифа по законченному случаю лечения.

Законченный случай проведения системного тромболитизиса на догоспитальном этапе – проведение системного тромболитизиса на догоспитальном этапе, включающее комплекс диагностических, лечебных и организационных мероприятий, осуществленных бригадой СМП на вызове, с использованием сложных, уникальных и/или ресурсоемких медицинских технологий в соответствии с утвержденным перечнем высокотехнологичных и дорогостоящих видов медицинской помощи (с учетом стоимости расходного материала и медикаментов) [5].

Из 83 субъектов РФ в 2013 году только 12 (14%) указали наличие отдельного тарифа на ТЛТ в рамках своих территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи (в Генеральных тарифных соглашениях). Мы провели анализ динамики частоты проведения ТЛТ в субъектах РФ в связи с наличием этого тарифа. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Выводы

В соответствии с полученными данными при снижении числа больных с острым и повторным инфарктом миокарда (далее – ОИМ) в период 2012–2013 гг. наблюдается рост числа случаев проведения ТЛТ на догоспитальном этапе СМП.

Динамика числа проведенных ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе СМП наиболее выражена в субъектах РФ, имеющих специализированный тариф на данную услугу (+39,9%) в 2013 году по сравнению с субъектами РФ, не имеющими этого тарифа (+8,7%).

Динамика частоты проведения ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе СМП в субъектах РФ с та-

рифом на ТЛТ характеризуется ростом на 50,8% (с 4,1% до 6,1%) в то время как динамика увеличения данного показателя в субъектах без тарифа на ТЛТ составила только 16,7% (с 3,9% до 4,6%).

Из 12 субъектов РФ, имеющих тарифы на ТЛТ, 9 использовали подушевой способ оплаты СМП, а 3 – оплату за вызов СМП. В первом случае счет на ТЛТ выставлялся по отдельному тарифу (сверх подушевого норматива), во втором – суммировался с тарифом стоимости выезда СМП. При этом выполнение ТЛТ осуществлялось силами как фельдшерских, так и врачебных бригад (общепрофильных и специализированных – кардиологического и анестезиолого-реанимационного профиля). Усредненная стоимость услуги ТЛТ по стране составила: 22500,0 рублей (ТЛТ, актилизе) и 72265,4 рублей (ТЛТ, металлизе). Лидерами в проведении тромболизиса на догоспитальном этапе стали Камчатский край, Республика Алтай, Кабардино-Балкарская Республика, Забайкальский край, Магаданская область, Карачаево-Черкесская Республика, Оренбургская область, Тюменская область, Республика Коми.

Примером эффективного внедрения тарифа на проведение тромболизиса является опыт Санкт-Петербурга. Разработка МЭС 911010

Таблица 1

Частота проведения тромболизиса при наличии и отсутствии тарифа на проведение этой терапии в субъектах Российской Федерации, 2012–2013 гг.

Способ оплаты СМП	Год, показатели	Число больных с острым и повторным инфарктом миокарда	Число ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе СМП	Частота ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе СМП, %
Субъекты РФ с тарифом на ТЛТ (n=12)	2012	38838	1601	4,1
	2013	36017	2239	6,2
	Динамика, абс. знач.	-2821	6381	2,1
	Динамика, %	-7,3	39,9	50,8
Субъекты РФ без тарифа на ТЛТ (n=71)	2012	187354	7317	3,9
	2013	174466	7953	4,6
	Динамика, абс. знач.	-12888	6361	0,7
	Динамика, %	-6,9	8,7	16,7

Достоверность различий (p<0,01).

«СМП Системный тромболитический этап» послужил основой для установления тарифа для шести учреждений города (станций и отделений СМП). На заседании Комиссии по разработке территориальной программы ОМС в Санкт-Петербурге от 02.08.2013 (п. 6) принято решение «установить с 01.09.2013 в приложении №17 к Генеральному тарифному соглашению тариф в соответствии с МЭС 911010 «СМП Системный тромболитический этап» – 53 788,9 руб. ... (в дальнейшем он был увеличен). В случае оказания СМП застрахованным на территории Санкт-Петербурга тариф в соответствии с МЭС 911010 применяется дополнительно к финансовому обеспечению по подушевым нормативам финансирования [6]. Тариф утвержден Распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 12 августа 2013 г. N 330-р «Об утверждении предварительного медико-экономического стандарта по профилю скорая медицинская помощь» [7]. Результат внедрения представлен в таблице 2.

Выводы

1. В соответствии с общими тенденциями наблюдается снижение числа больных с ОИМ в

условиях СМП в Санкт-Петербурге за период 2012–2013 гг. (на 4,6%).

2. Число проведенных ТЛТ у больных ОИМ в 2013 году выросло в Санкт-Петербурге на 93,4% (с 156 до 302 случаев), в то время когда в целом по РФ этот показатель увеличился только на 14,3%.

3. Частота проведения ТЛТ у больных ОИМ в 2013 году в Санкт-Петербурге возросла на 102,8% (с 1,7% до 3,5%), в то время когда в РФ этот показатель увеличился только на 22,9%.

Заключение

Таким образом, наличие специализированного тарифа на проведение ТЛТ в субъектах РФ явилось стимулирующим фактором внедрения этой современной технологии в работу СМП, что способствовало приведению алгоритма оказания медицинской помощи больным с острым и повторным инфарктом миокарда в соответствие с утвержденным стандартом, повышению качества оказания медицинской помощи.

Система оплаты и тарифы должны быть направлены на обеспечение должного вознаграждения учреждениям здравоохранения, способным показать высокую эффективность

Таблица 2

Частота проведения тромболитического в Санкт-Петербурге в сравнении с общими показателями по Российской Федерации, 2012–2013 гг.

	Год, показатели	Число больных с острым и повторным инфарктом миокарда	Число ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарде на догоспитальном этапе СМП	Частота ТЛТ при остром и повторном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе СМП, %
Санкт-Петербург	2012	9 075	156	1,7
	2013	8 661	302	3,5
	Динамика, абс. знач.	-414	1461	1,8
	Динамика, %	-4,6	93,6	102,8
Российская Федерация	2012	226 388	8 918	3,9
	2013	210 681	10 196	4,8
	Динамика, абс. знач.	-15 707	1 2781	0,9
	Динамика, %	-6,9	14,3	22,9

Достоверность различий (p<0,01).

в предоставлении медицинской помощи. Они способны повысить инициативность всех подразделений учреждения и стимулировать их на более качественное и менее затратное медицинское обслуживание населения. Решения этих задач можно добиться путем применения таких способов оплаты медицинской помощи и тарифов, которые бы не только мотивировали медицинскую организацию к результативной работе, но и обеспечивали бы оптимальное сочетание рыночных сил и мер государственного регулирования, предпринимательских и некоммерческих форм организации медицинской помощи [8–11].

Литература

1. Барсукова, И.М. Вопросы выбора способов оплаты скорой медицинской помощи в субъектах Российской Федерации / И.М. Барсукова // Скорая медицинская помощь. – СПб. – 2014. – №4. – С. 10–17.

2. Шамшурина, Н.Г. Оплата медпомощи: тариф «максимальный» [Электронный ресурс] / Н.Г. Шамшурина // Финансовый справочник бюджетной организации. – 2014. – №2. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

3. Семенов, В.Ю. Способы оплаты медицинских услуг [Электронный ресурс] / В.Ю. Семенов // ГлавВрач. – 2007. – №4. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

4. Дьяченко, В.Г. Управление качеством медицинской помощи: учебник / В.Г. Дьяченко, Л.В. Солохина, С.В. Дьяченко. – Хабаровск: Издательство ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет, 2012 – 655 с.

5. Письмо Минздрава России N 14-0/10/2-2564, ФФОМС N 7155/30 от 26.09.2012 «О направлении Методических рекомендаций «Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

6. Решение № 6 заседания Комиссии по раз-

работке территориальной программы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге от 02.08.2013 [Электронный ресурс]/Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга. – Режим доступа: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=1483.

7. Распоряжение Комитета по здравоохранению от 12 августа 2013 г. N 330-р «Об утверждении предварительного медико-экономического стандарта по профилю скорая медицинская помощь» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

8. Андреева, О.В. Аудит эффективности использования государственных ресурсов в здравоохранении РФ. Анализ и результат / О.В. Андреева, В.О. Флек и др.; под ред. В.П. Горегляда. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.

9. Додонова, И.В. Экономическая характеристика медицинской помощи/И.В. Додонова// Проблемы городского здравоохранения. Выпуск 19: сборник научных трудов/под ред. Н.И. Вишнякова. – СПб.: Первый издательско-полиграфический холдинг, 2014. – 420с. – С. 77–79.

10. Шестопалов Н.В. Бюджетирование, ориентированное на результат. Для специалистов Роспотребнадзора: учебное пособие / под ред. Н.В. Шестопалова, Л.М. Симкаловой. О.В. Митрохина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. – 70с.

11. Письмо Минздрава России от 20.12.2012 N 14-6/10/2-5305 (с изм. от 11.11.2013) «О направлении рекомендаций «Способы оплаты медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп болезней (КСГ)» (вместе с «Рекомендациями для органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья, территориальных фондов обязательного медицинского страхования, медицинских организаций, страховых медицинских организаций «Способы...», утв. ФФОМС) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.consultant.ru/>.

И.М. Барсукова

Тел. (812)384-46-98, +79217479733

E-mail: bim-64@mail.ru

И.М. Барсукова Оценка эффективности внедрения тарифа на проведение тромболитической терапии в работу догоспитального этапа скорой медицинской помощи // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 122–127.

**ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF INTRODUCTION OF THE TARIFF
FOR CARRYING OUT THROMBOLYTIC THERAPY IN WORK
OF THE PRE-HOSPITAL STAGE OF THE EMERGENCY MEDICAL SERVICE**

I.M. Barsukova

Northwest state medical university of I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia
The St. Petersburg research institute of ambulance of I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg, Russia

In article the high importance of standardization and tariffing of services of an emergency medical service, and also statistics of successful introduction of tariffs at a pre-hospital stage of an emergency medical service in subjects of the Russian Federation, including, in St. Petersburg is proved. It is shown that existence of a specialized tariff for carrying out thrombolytic therapy in territorial subjects of the Russian Federation was the stimulating factor of introduction of this modern technology in work of an emergency medical service that promoted reduction of algorithm of delivery of health care by the patient with a sharp and repeated myocardial infarction in compliance with the approved standard, to improvement of quality of delivery of health care.

Keywords: emergency medical service, tariffs of an emergency medical service, medico-economic tariffs.

Authors

I.M. Barsukova
Tel.: (812)384-46-98, +79217479733
E-mail: bim-64@mail.ru

Barsukova I.M. Assessment of efficiency of introduction of the tariff for carrying out thrombolytic therapy in work of the pre-hospital stage of the emergency medical service // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 122–127.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТАНДАРТНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

В.И. Петров, О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Фармакоэкономическая оценка стоимости болезни тромбоза глубоких вен при стандартной схеме лечения. Проведена оценка стоимости лечения ТГВ стандартной схемой терапии: НМГ + варфарин, проведен клинико-экономический анализ «стоимость болезни» (СОI). В исследовании учитывались только прямые затраты понесенные системой здравоохранения и пациентом. Экономическое бремя ТГВ ложится на систему здравоохранения РФ – 1,8 млрд руб. в год, что в структуре затрат составляет 98%. В то же время затраты на покупку варфарина на амбулаторном этапе составляют менее 2% в, расходы на лечение осложнений антикоагулянтной терапии – 4,4%. На современном этапе ТГВ и его осложнения являются серьезной проблемой, отнимающей большие ресурсы. Поскольку в структуре стоимости болезни ТГВ 83% занимают издержки на госпитализацию, то оптимизация расходов на стационарном этапе позволит сократить затраты государства.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ стоимости болезни, тромбоз глубоких вен, варфарин, стандартная схема лечения тромбоза глубоких вен.

Введение

Венозные тромбозэмболические осложнения являются третьими по летальности среди острых кардиоваскулярных заболеваний [1], к ВТЭО относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ), подкожных вен (тромбофлебит) и тромбоз легочных артерий (ТЭЛА). По данным зарубежных авторов, распространённость ВТЭО 1–2 случая на 1000 человек в общей популяции [2,3] с возрастом заболеваемость достигает 8 случаев на 1000 человек [4]. Особое внимание заслуживают ТГВ и ТЭЛА, поскольку лечение этих заболеваний требует привлечения значительных финансовых ресурсов как на стационарном, так и амбулаторном этапе лечения.

Стоимость лечения ТГВ на человека в США составляет 7–10 тысяч долларов США [5], в Европе – до 3200 Евро [6]. В США ежегодные прямые затраты на лечение ВТЭО и осложнений антикоагулянтной терапии в масштабах страны, доходят до 5 млрд долларов [7]. Основные расходы системы здравоохранения включают в себя затраты на госпитализацию и лечение осложнений фармакоотерапии [8,9].

Стандартной схемой фармакоотерапии ТГВ является терапия парентеральными антикоагулянтами с антагонистами витамина К [10,11]. Длительность назначения парентеральных антикоагулянтов – не менее 5 дней, которое может быть прекращено по достижении терапевтических значений МНО (2,0 и выше) в двух последовательных определениях с интервалом 1 сутки.

Длительность фармакоотерапии при впервые выявленном ТГВ должна составлять как минимум 3 месяца [12]. Решение о продолжении фармакоотерапии в каждом случае принимается индивидуально на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных [13,14,15]. Прямые затраты при лечении ТГВ стандартной схемой терапии связаны с затратами на госпитализацию и лечение на амбулаторном этапе, а также коррекцию возможных осложнений. По данным зарубежных исследователей, ретромбозы и эмболические осложнения, а также кровотечения вносят существенный вклад в конечную стоимость болезни. В связи с отсутствием статистических данных и сложностью оценки бремени заболевания в условиях отечественного здравоохранения была проведена оценка прямых затрат системы здравоохранения на стационарном и амбулаторном этапах антикоагулянтной терапии при ТГВ.

Цель исследования: фармакоэкономическая оценка стоимости болезни тромбоза глубоких вен при стандартной схеме лечения

Материал и методы

Для расчета частоты возникновения осложнений терапии ТГВ выполнен поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) в базе данных Medline за последние 5 лет по ключевым словам: рандомизированные крупные клинические исследования (РКИ), ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан, ВТЭО, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban,

Edoxaban, Deep Vein Thrombosis. Исследования (RECOVER, EINSTEIN, AMPLIFY, Hokusai-VTE) анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов [16,17,18,19].

Фармакоэкономический анализ был рассчитан с точки зрения перспективы Российской системы здравоохранения.

При проведении фармакоэкономического анализа использован отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования», который включал выполнение анализа «стоимость болезни» [20].

Распространённость ТГВ в России была рассчитана на основании данных о частоте возникновения ТГВ (50–70 случаев на 100 000 населения), указанных в Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений [21].

Выполнен анализ прямых затрат, ассоциированных со стандартной схемой терапии ТГВ, оценка проводилась с применением анализа стоимости болезни Cost-of-illness (CoI). При этом данный анализ не предполагает сравнение эффективности разных методов лечения.

$$COI = DC + IC,$$

где COI – показатель стоимости болезни;

DC – прямые затраты (direct costs),

IC – косвенные затраты (indirect costs).

При оказании помощи в рамках системы Обязательного медицинского страхования (ОМС) данные о затратах, использованные в расчётах, соответствуют генеральному тарифному соглашению на 2014 г. в Волгоградской области [22]. В соответствии с рекомендациями Федерального фонда обязательного медицинского страхования при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и условиях дневного стационара, постановлением Правительства Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. № 932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и плановый период 2015 и 2016 годов» [23] установлен способ оплаты за законченный случай лечения заболевания, включенный в соответствующую клинико-статистическую группу заболеваний.

С 2014 г. в Волгоградской области существует базовая ставка 16793,4 руб. стоимости госпитализации, на её основе с учетом коэффициентов относительной затратноёмкости рассчитывается стоимость за законченный случай

лечения заболевания, включенного в соответствующую клинико-статистическую группу (КСГ). Количество койко-дней, возникновение осложнений теперь не влияют на оплату законченного случая и никаких дополнительных выплат не предусмотрено. В стоимость законченного случая уже заложены затраты на возможные осложнения.

Анализ включал прямые медицинские затраты на антикоагулянты: эноксапарин (Клексан) и варфарин (Варфарин Никомед) в соответствии с рекомендуемой дозировкой [24]. Назначение варфарина сопряжено с постоянным лабораторным мониторингом Международного нормализованного отношения (МНО) согласно инструкции препарата, с целью достижения «терапевтического окна» 2–3. Зарубежные исследования показали, что в первые 3 месяца лабораторный контроль МНО производится 12,38 раз, в последующие месяцы контроль МНО проводится с частотой 1,35 в месяц [25]. Общая длительность стационарного и амбулаторного наблюдения составила 6 месяцев, из них 16 дней – госпитализация [26]. Расчет стоимости контроля МНО в системе ОМС произведена в соответствии с данными Базовых тарифов амбулаторно-поликлинической помощи [25], она включает в себя консультацию хирурга и все необходимые диагностические процедуры.

При оценке стоимости терапии тромбоза глубоких вен учитывали стоимость лечения осложнений, таких как: ретромбоз, ТЭЛА, экстракраниальные кровотечения (желудочно-кишечные кровотечения – ЖКК), внутричерепные кровотечения (ВЧК), незначительные кровотечения. Полученные результаты обработаны с использованием пакета MS Excel 2010 (Microsoft, США). Результаты представлены в виде абсолютных значений, долей (%).

Результаты и их обсуждение

Распространённость ТГВ рассчитана на основании данных о количестве населения в России, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстата) [27]. Таким образом, на основании данных о частоте возникновения ТГВ 50–70 случаев на 100 000 населения, ежегодно в России возникает 86220 (71850–10050) случаев ТГВ.

Была проведена оценка структуры затрат на законченный случай на стационарном этапе лечения. Уточняющие документы к Генеральному тарифному соглашению регламентируют структуру расходов. 19% от стоимости закон-

ченного случая приходится на медикаменты и расходные материалы [22]. По существующим рекомендациям пациенты должны получать низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозировке 1 мг/кг 2 раза в сутки или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки [21], средние сроки применения НМГ, по данным зарубежных РКИ, – 8 дней, средний вес пациентов в исследованиях составлял 70 кг. Стоимость 10 ампул Клексана (8000 анти-Ха МЕ 800 мг) – 3696,2 руб. [28]. Препарат вводится подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день или 1,5 мг на килограмм один раз в день до достижения целевого МНО, поэтому средняя курсовая доза при двукратном введении – 1120 мг, при однократном введении – 840 мг. Даже если все средства, запланированные на оплату медикаментов – 19% (3456,7 руб.) от законченного случая пойдут на оплату лечения НМГ, их будет недостаточно для лечения пациента в соответствии с национальными и международными рекомендациями (таблица 1).

Таблица 1

Прямые медицинские затраты при различном режиме дозирования эноксапарина

эноксапарин натрия / Клексан	Затраты/стоимость, руб.
10 ампул (8000 анти-Ха МЕ 800 мг)	3696,2
1 мг	4,62
Режим дозирования 1мг/кг*2р.	5174,6
Режим дозирования 1,5мг/кг*1р.	3880,9

Прямые затраты включают в себя затраты, понесенные системой здравоохранения, пациентом или иным плательщиком, обществом в целом непосредственно в процессе оказания медицинской помощи. Непрямые, или косвенные включают затраты, связанные с нетрудоспособностью или смертью пациента в связи с заболеванием, или производственные затраты, понесенные самим пациентом, его семьей, родственниками и друзьями [29]. В связи с нехваткой статистических данных и сложностью оценки бремени заболевания в условиях отечественного здравоохранения, была проведена оценка только прямых затрат. Стоимость лечения на стационарном этапе представлена в таблице 2, расходы на оказание этого вида помощи составляют 83,27% от общей стоимости

лечение ТГВ в год. Стоимость консультации врача хирурга – 306,3 руб., она включает в себя лабораторный контроль антикоагулянтной терапии. Затраты на консультативно-диагностическую помощь в течение всего срока амбулаторного лечения составляют 2274,3 руб. Совокупные затраты на проведение эффективной и безопасной терапии ТГВ, включающие расходы на варфарин и контроль МНО, в расчете на 1 пациента на амбулаторном этапе составили 2695,6 руб. Затраты на лечение пациентов с ТГВ в РФ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура прямых затрат стандартной схемы терапии при тромбозе глубоких вен

Показатель	Затраты, руб/год	Доля затрат, %
Стационарное лечение	1 568 609 082	83,27
Контроль МНО и консультация хирурга	196 090 146	10,41
Затраты на варфарин на амбулаторном этапе	36 324 486	1,93
Осложнения терапии*	82 671 680	4,39
Всего	1 883 695 394	100%

Примечание: *Осложнения – ретромбоз, ТЭЛА, ЖКК, ВЧК, незначительные кровотечения.

Серьезным недостатком применения варфарина является взаимодействие препарата с компонентами пищи и множеством лекарственных средств, результатом такого взаимодействия является изменения антикоагулянтного эффекта в сторону усиления или ослабления. В качестве осложнений рассматривались следующие состояния: ретромбоз, ТЭЛА, ЖКК, ВЧК, состояние после внутричерепного кровотечения, небольшие клинически значимые кровотечения. Затраты на лечение осложнений в системе ОМС представлены в таблице 3. Стоимость лечения небольших, клинически значимых кровотечений рассчитывалась в соответствии с Базовыми тарифами для оплаты амбулаторно-поликлинической медицинской помощи. При расчете затрат на купирование незначительного кровотечения подразумевалась сумма консультаций 3 специалистов: консультации врача хирурга и терапевта в приемном отделении

Затраты на лечение осложнений

Осложнение	Стоимость лечения на 1 человека		Осложнения у пациентов с ТГВ		Затраты на лечение осложнений, руб./год
	Законченный случай в стационаре, руб.	Лечение на амбулаторном этапе, руб.	%*	n*	
Повторный ТГВ	18193,1	2695,6	1,45	1250	26 110 875
ТЭЛА	16539,2	2695,6	1,4	1208	23 235 638,4
ЖКК	8871	-	1,75	1509	13 386 339
ВЧК	28417,3	44 893	0,2	172	12 609 371,6
Незначительное кровотечение	1104	-	7,7	6639	7 329 456
Σ					82 671 680

Данные о проценте осложнений использованы из РКИ [19, 20, 21, 22].

стационара, а также врача по профилю в зависимости от локализации кровотечения (отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга). При оценке стоимости лечения ВЧК, кроме стационарного лечения, пациенту требуется длительная реабилитация, по данным российских авторов, эта сумма составляет 44893 руб. [30]. При расчете стоимости законченного случая имеется базовая ставка и коэффициенты затратномокости, в соответствии с этими коэффициентами стоимость законченного случая лечения ТЭЛА получается меньше, чем стоимость законченного случая ТГВ (таблица 3), в то же время российские и международные исследователи показали, что стоимость лечения ТЭЛА обходится значительно дороже ТГВ [5, 31]. Суммарные затраты на терапию осложнений ТГВ составили менее 4,5% от общей стоимости прямых затрат на лечение тромбоза глубоких вен.

Расчёт количества случаев осложнений производился исходя из частоты возникновения ТГВ (86220 случаев).

Выводы.

1. Экономическое бремя ТГВ при стандартном схеме лечения ложится на систему здравоохранения РФ – 1 847 370 908 руб./год, что в структуре затрат на ТГВ составляет 98,07%.

2. Затраты на покупку варфарина на амбулаторном этапе составляют менее 2% в структуре затрат.

3. Расходы на лечение осложнений составляют менее 4,5%

Литература

1. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. //

Best Pract Res Clin Haematol. – 2012. – Vol. 25. – P. 235–242.

2. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: A Danish follow-up study. / Severinsen MT., Johnsen SP., Tjønneland A. [et al.] // Eur J Intern Med. – 2010. – Vol. 21. – P. 268–272.

3. Zakai NA., McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 9. – P.1877–1882.

4. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. / Naess IA., Christiansen SC., Romundstad P. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2007. – Vol.5. – P. 692 – 699.

5. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol.29. – P. 943–953.

6. Ruppert A., Steinle T., Lees M. Economic burden of venous thromboembolism: A systematic review. // J Med Econ. – 2011. – Vol.14. – P.65 – 74.

7. Grosse SD. Incidence-based cost estimates require population-based incidence data. A critique of Mahan et al. // Thromb Haemost. – 2012. – Vol.107. – P.192–193.

8. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event. / Mahan CE., Holdsworth MT., Welch SM. [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 106. – P. 405–415.

9. Mahan CE, Holdsworth MT, Welch SM, et al. Long-term attack rates, as compared with incidence rates, may provide improved cost-estimates in venous thromboembolism. A reply to S. D. Grosse. / Mahan CE., Holdsworth MT., Welch SM. [et al.] // Thromb Haemost. – 2012. – Vol. 107. – P. 194–195.

10. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians/ Snow V., Qaseem A., Barry P. [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol.146. – P. 204–210.
11. Hull RD. Treatment of pulmonary embolism: The use of low-molecular-weight heparin in the inpatient and outpatient settings. // *Thromb Haemost.* – 2008. Vol. 99. – P.502–510.
12. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. / Keeling D., Baglin T., Tait C. [et al.] // *Br J Haematol.* – 2011. – Vol. 154 – P. 311–324.
13. Shorter or longer anticoagulation to prevent recurrent venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. / Lopes L., Eikelboom J., Spencer F. [et al.] // *BMJ Open.* – 2014. – Vol.4, № 7. Доступно на <http://bmjopen.bmj.com/content/4/7/e005674.full> Дата 05.12.2014
14. Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism/ Prandoni P., Piovella C., Spiezia L. [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2011. – Vol.134. – P. 15–21.
15. Optimal Duration of Anticoagulation After Venous Thromboembolism/ Goldhaber S., Piazza G. // *Circulation.* – 2011 –Vol.123. – P. 664-667.
16. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol.369 – P.1406-1415
17. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. / Agnelli G., Buller HR., Cohen A. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369 – P. 799-808.
18. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – P.2499-2510.
19. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. / Schulman S., Kearon C., Kakkar AK. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.361. – P. 2342-2352.
20. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
21. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений // *Флебология.* – 2010. – № 4(2). – 40 с.
22. Генеральное тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области. Доступно на http://www.volgatfoms.ru/anorm_terprogdoc.html Дата 10.11.14.
23. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов. Постановление правительства Российской Федерации.
24. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=8250&t=&isOld=1> Дата 10.11.14.
25. The cost of monitoring warfarin in patients with chronic atrial fibrillation in primary care in Sweden./ Björholt I., Andersson S., Nilsson G., Krakau I. // *BMC Family Practice.* – 2007. – Vol.8, February. Доступно <http://www.biomedcentral.com/bmcfampract/content/8> Дата 05.12.14
26. Мониторинг антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен. / Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С., Кушкинова А.В. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2014. – N 4. – С. 54–59.
27. Федеральная служба государственной статистики. Доступно на <http://www.gks.ru> Дата обращения 19.10.14
28. Государственный реестр предельных отпускных цен. Доступно на <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> Дата 10.11.14.
29. Клинико-экономический анализ. /П. Воробьев – Москва: Ньюдиамед, 2008. – 792 с.
30. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. / Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев, И.С. Явелов, Д.Ю. Белоусов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2012. – N1. – С. 37–44.
31. Фармакоэкономический анализ применения низкомолекулярных гепаринов для профилактики венозных тромбоемболических осложнений в условиях многопрофильного стационара. / Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балькина Ю.А. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2013. – N4. – С. 26–34.

И.О. Фамилия

Тел.:

E-mail:

В.И. Петров, О.В. Шаталова, О.Н. Смусева, В.С. Горбатенко Фармакоэкономический анализ стандартной фармакотерапии тромбоза глубоких вен // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 122–128.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE CONVENTIONAL PHARMACOTHERAPY OF DEEP VEIN THROMBOSIS

V.I. Petrov, O.V. Shatalova, O.N. Smuseva, V.S. Gorbatenko
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

The cost analysis of treatment of deep vein thrombosis was performed in conventional therapy. The estimation of the cost of treatment of DVT in conventional treatment was done, using clinical-economic analysis – the «cost of illness» (COI). The study took into account only the direct costs of state and patients during 6 month treatment course. The cost analysis of DVT in conventional treatment was held, the economic burden of DVT is 1,8 billion rubles, in structure of cost it is occupying 98%. The cost of purchase of warfarin is occupying only 2%. At the present stage DVT and its complications are the serious problem, spending resources. In the cost`s structure of DVT outgoings of hospital treatment are 83%, if we reduce hospitalization costs, we can reduce state costs of DVT treatment.

Keywords: pharmacoeconomics, cost of illness, deep vein thrombosis, warfarin, conventional therapy of deep vein thrombosis.

Authors

.....
Tel.:
E-mail:

Petrov V.I., Shatalova O.V., Smuseva O.N., Gorbatenko V.S. Pharmacoeconomic analysis of the conventional pharmacotherapy of deep vein thrombosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 128–133.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

И.В. Галанин¹, А.Г. Нарышкин^{1,2,3}, А.Л. Горелик^{1,2}, С.Д. Табулина¹, В.А. Михайлов¹, Т.А. Скоромец¹,
С.В. Лобзин³

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева МЗ РФ;

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
³ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ

В обзоре описаны морфологические, биохимические и нейровизуализационные изменения, возникающие как в процессе болезни, так и при последующем лечении психических и неврологических заболеваний. Рассматриваются теоретические вопросы феномена нейропластичности при медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Обсуждаются новые перспективные направления в лечении больных, основанные на феномене нейропластичности.

Ключевые слова: нейропластичность, психические заболевания, неврологические заболевания, медикаментозное лечение, немедикаментозное лечение

Аксиома о неизменности функционально-анатомических особенностях ЦНС и её способности к регенерации была высказана ещё в 1928 году известным испанским нейрофизиологом Сантьяго Рамоном-и-Кахалем (Santiago Ramon y Cajal), который в одной из работ описывающих нервную ткань писал «здесь всё может погибнуть, но ничто не способно восстанавливаться». В последние десятилетия представления о нейрофункциональных особенностях деятельности ЦНС стремительно меняются. По данным электронной базы PubMed, количество публикаций, посвящённых этой проблеме, растёт в геометрической прогрессии. До 1990 г. было опубликовано 2 работы, с 1990 по 2000 г. – 43, а за последующие 10 лет – более 600 публикаций.

Впервые понятие пластичности нервной системы ввёл А. Бете, (1) когда описывал операцию по сшиванию сухожилия сгибателя запястного сустава с периферическими концами парализованного разгибателя пальцев, т.е. двум частям одной расщеплённой мышцы, обычно функционирующей как единое целое, было придано два антагонистических назначения. Под пластичностью нервной системы автор понимал её приспособляемость к изменившимся условиям за счёт изменения периферической афферентации. Сам термин «нейропластичность» впервые встречается у J. Konorski (2) при описании феномена синаптического спрутинга, как постоянного процесса разрушения и создания межнейронных связей. Среди основоположников этого направления нельзя не отметить большой вклад российских учёных (3).

Почти каждый исследователь, занимающийся этой проблемой, пытался дать определение нейропластичности (4,5,6,7,8).

Из всего многообразия наиболее удачным нам представляется определение нейропластичности, как «способности нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзогенных и эндогенных факторов...» (9).

На 4-м Международном конгрессе в 2008 г., посвящённом этой проблеме, была выработана единая точка зрения, рассматривающая нейропластичность как составляющую единого, постоянно протекающего фундаментального биологического процесса, который условно подразделяется на нейрогенез, нейропротекцию и нейропластичность. При этом под нейрогенезом понимается комплексный процесс, начинающийся с пролиферации клеток-предшественниц, миграции, дифференцировки новообразованных клеток и заканчивающийся образованием нового функционирующего и интегрированного в нейрональную сеть нейрона.

Понятие нейропротекции включает в себя непрерывную адаптацию нейрона к новым функциональным условиям, представляющим из себя сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов (10). Регулируют эти процессы гормоны, нейротрофический фактор роста (BDNF), нейротрансмиттеры, цитокины, электрофизиологическая активность, стресс и др. (11).

Примером нейропластичности в раннем онтогенезе может служить тот факт, что у детей до 10 лет доминантным полушарием (в 85%

случаев) в формировании речевых и образных функций является правое полушарие, а в дальнейшем эти функции переходят к левому. Таким образом, в процессе онтогенеза происходит не только изменение структуры психических функций, но и их анатомической организации (12). В то же время если нормальная латерализация нарушается при поражении одного из полушарий, то речевая функция перемещается в здоровое полушарие, которое и становится доминантным в вербальной функции (13).

У взрослых примером нейропластичности может служить увеличение определённых структур мозга, связанных с профессиональной деятельностью. У профессиональных переводчиков это увеличение левой височной доли, у музыкантов – первичной моторной зоны, височной доли и передней части мозолистого тела, у таксистов, чья профессиональная деятельность связана с пространственным ориентированием, размеров гиппокампа (8). Установлено, что нейрональная пластичность сопровождается изменениями структуры астроглии и астроцитов, увеличением зон контактов между астроцитами и синапсами, увеличением количества и площади отростков дендритов, увеличением количества синапсов, помимо этого она сопровождается другими активирующими эффектами как в нервной, так и в глиальной тканях (7,14).

В 1965 г. была впервые показана возможность образования новых нейрональных клеток во взрослом мозге, а к настоящему времени этот факт считается общепризнанным (15). Доказано, что пролиферация нейронов у взрослых происходит в определённых отделах мозга – это зубчатое ядро гиппокампа и субвентрикулярная зона (14). Помимо этого в ряде исследований был обнаружен постоянный нейрогенез в области обонятельной луковицы, зубчатой борозды, неокортексе (7) и чёрной субстанции (16). Процессы нейрогенеза контролируются различными внешними (влияние среды, стресс, физическая активность, процессы обучения, психотерапии и фармакологических средств) и внутренними (влияние возраста, наследственности, гормонов, нейромедиаторов и нейротрофического фактора роста) причинами и при этом могут иметь как позитивную, так и негативную направленность (17, 18). У пожилых людей возможности нейропластичности снижаются не только за счёт общего снижения нейрогенеза, но и дегенеративных изменений самого нейрона в виде изменения проницаемости оболочки, снижения объёма перикариона,

количества миелинизирующих волокон и синапсов (14).

Идея пластичности нервных клеток и взаимосвязь этих процессов с анатомическими изменениями различных структур мозга при психических и неврологических заболеваниях формировалась постепенно. Подтверждением этому служит одна из последних нейробиологических гипотез патогенеза шизофрении (19), которая предполагает, что в основе заболевания лежат нарушения нормальной нейропластичности, происходящие во время беременности и первых лет жизни. При этом нарушаются процессы пролиферации, миграции и апоптоза нейронов, аксонов и дендритов. Наибольшее значение придается нарушениям миграции нейронов, которые происходит между 7-й и 16-й неделей беременности, так как именно в них видят причину возникновения многих заболеваний, возникающих в более зрелом возрасте (20).

Понадобилось большое количество экспериментальных, клинических и параклинических исследований, чтобы подтвердить связь функциональных и морфологических изменений с психопатологическими проявлениями (6,21). Начало было положено многочисленными работами морфологов, в которых описывались нарушения у больных шизофренией в виде патологических изменений в цитоархитектонике дорсолатеральной префронтальной коры, передней и задней цингулярной коры, увеличения боковых желудочков или височных рогов слева и средней височной области, атрофические изменения в таламусе и др. (22, 23).

Появление новых методов изучения мозга (КТ, МРТ, ПЭТ, фМРТ), позволяющих проводить прижизненные анатомические и функциональные исследования, дало мощный толчок к развитию изучения проблемы взаимосвязи нейропластичности и различных заболеваний, поражающих ЦНС.

Эти исследования позволили обнаружить у больных шизофренией уменьшение кровотока и снижение метаболизма в области таламуса и корково-таламических связей (24), а при наличии продуктивных расстройств (по частоте обнаружения отклонений от нормального метаболизма) ими оказались (в порядке убывания) следующие структуры: височная, цингулярная, префронтальная и лобная кора, таламус, стриатум, гиппокамп и парагиппокамп. Другой группой исследователей (25) было обнаружено, что при актуализации продуктивных расстройств в вышеуказанных структурах возникает гиперме-

таболизм глюкозы, а вне этих состояний – гипометаболизм.

Дальнейшие исследования больных шизофренией продемонстрировали, что под воздействием терапии у них происходят анатомические изменения в размерах базальных ганглиев (лентикулярное, хвостатое ядро и ядра таламуса), при этом увеличение или уменьшение этих структур зависело от класса принимаемых нейролептиков.

Работы, завершающие исследования в этом направлении, подтвердили, что при приеме типичных нейролептиков происходит увеличение подкорковых структур, а при приеме атипичных наблюдается обратный эффект. В процессе двухлетнего исследования наблюдались колебания в размерах различных структур базального ганглия у одних и тех же больных, в зависимости от приема типичных или атипичных нейролептиков (26).

Депрессивные расстройства (ДР) – относятся к наиболее распространенным психическим расстройствам среди населения. Риск развития ДР достигает 16% от популяции, но лишь 51% из них попадают в поле зрения специалистов в течение первого года болезни (5). Уже сейчас, по данным ВОЗ (27), в мире насчитывается более 150 млн больных, страдающих ДР. Этим обстоятельством объясняется повышенный интерес к взаимосвязи нейропластичности, патогенеза и терапии при ДР (5, 28, 29).

У больных биполярным МДП выявлено расширение боковых и 3-го желудочков, уменьшение серого в-ва в гиппокампе (до 10%), поясной извилине, префронтальной, орбитофронтальной, височной и теменной коре. В этих же структурах с помощью современных методов нейроимаджинга (КТ, МРТ, ПЭТ, фМРТ, ОФЕТ-SPECT) выявлено как снижение локального кровотока, так и снижение метаболизма глюкозы (30).

Результатами исследований был доказан тот факт, что повторяющиеся депрессивные эпизоды приводят к снижению объема орбитофронтальной и префронтальной коры, коры переднего отдела поясной и парагиппокампальной извилин, снижению объема гиппокампа и миндаля, уменьшению размеров и плотности расположения клеток зубчатой извилины пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа (6, 28, 30).

Интересно, что при первых депрессивных эпизодах происходит увеличение объема и снижение активности в дорсальной передней поясной коре, в то время как при последующих

депрессивных эпизодах наблюдается обратная картина, а уровень глутамата в этих структурах позитивно коррелирует с тяжестью ДР.

При униполярной депрессии происходит уменьшение объема правой и левой орбитофронтальной коры – 12%, левой и правой передней поясной извилины на 18 и 20%, а левой и правой прямой извилины – на 19 и 24% соответственно (5).

Рядом исследователей предполагается, что изменения в миндалине и гиппокампе играют одну из решающих ролей в формировании симптомов депрессии, тревоги, развитии когнитивного снижения и хронической боли (4,31). При этом колебания размеров миндалевидного тела зависят от очередности наступившего депрессивного состояния: при первом оно увеличивается, при повторных депрессивных состояниях – уменьшается. В этом же исследовании доказана связь депрессии с атрофией гиппокампа, подавлением нейрогенеза и существенным сокращением количества глиальных клеток (29).

По данным ПЭТ и фМРТ, у депрессивных больных происходит усиление кровотока и физиологической активности в латеральной и медиальной орбитофронтальной коре, вентромедиальной префронтальной коре, а также снижение указанных характеристик в дорсолатеральной префронтальной коре. При этом гиперактивность в вентральной медиальной префронтальной коре коррелировала со снижением аппетита, повышением чувствительности к боли, усилением тревоги, депрессии и чувства внутреннего напряжения, а гипоактивность в дорсолатеральной префронтальной коре – с психомоторной заторможенностью, апатией, снижением внимания и оперативной памяти (5).

В 8-недельном исследовании (по данным функциональной МРТ) при сравнении большой группы депрессивных больных, не принимающих терапию, со здоровыми добровольцами у больных наблюдалось снижение активности дорсолатеральной префронтальной коры и повышение активности миндалины. После курса терапии антидепрессантами у пациентов с редукцией депрессивной симптоматики определялась нормализация активности коры в указанных регионах (5).

По мнению ряда исследователей (32, 33), хронический стресс, депрессии и другие болезни аффективного круга сопровождаются нейротрофическими повреждениями в различных участках фронтальной коры, гиппокампе и стриатуме. Стоит отметить, что вышепере-

численные, максимально страдающие при депрессиях мозговые структуры, – это зоны, отвечающие за формирование эмоций, процессы обучения и памяти.

Происходящие изменения являются следствием дисфункции нейротрансмиттерных систем с постепенным подавлением нейрогенеза и формированием атрофических процессов (уменьшение объёма структур, размеров нейронов и их плотности, снижением количества глии, играющей ключевую роль в передаче нервного импульса) в гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси, дорсолатеральной префронтальной коре и базальных ядрах (6, 80).

Последнее десятилетие принято считать, что процессы нейропластичности могут осуществляться как на уровне коры, так и на подкорковых уровнях (под последним понимается глия и базальные ганглии) (35).

Известно, что в процессе роста головного мозга глия играет важную роль в координации нейрональной миграции из субвентрикулярной зоны. В результате, анатомически глиальные клетки заполняют пространство между синаптическими отростками и сосудистой сетью, что позволяет им регулировать активность нейронов, синаптических передач и в целом модулируют активность нейрональных сетей. При этом размеры и активность глиальных клеток могут быстро меняться (в течение нескольких часов) как при нормальных условиях, так и после различных повреждений (7).

Было обнаружено, что у депрессивных больных угнетение глиогенеза максимально выражено в участках, подлежащих под областями коры отвечающей за когнитивные и эмоциональные процессы (исполнительные функции, память, скорость протекания психических процессов). Предполагается, что стратегическая локализация этих очагов играет определённую роль в развитии депрессий позднего возраста. С этими же нарушениями связывают склонность депрессий к затяжному течению и развитию когнитивных нарушений (4). Считается, что нейроглия играет важную роль в модуляции нейрональной активности. Помимо того, что глиальные клетки способны обмениваться между собой информацией, они модулируют активность в целом, всей синаптической передачи в нейрональных цепях. При поражении глиальных клеток (например, у постинсультных больных) развивается стойкий функциональный дефицит (7).

В одном из исследований показано, что развитие этих изменений в головном мозге при

депрессиях вызвано нарушениями нейрогенеза в виде снижения мозгового нейротрофического фактора (BDNF), дисфункции метаболизма фосфолипидов, 3-субстанции и других нейрокининов, а также нарушением чувствительности глутаматных рецепторов (4).

Таким образом, проведённые исследования показали, что ингибирование нейро- и глиогенеза с последующими нарушениями нейропластичности приводит к затяжным депрессивным расстройствам и нарастанию когнитивного дефицита (14).

На рубеже тысячелетий появились первые сообщения о активирующем влиянии антидепрессантов на рост аксонов и дендритов, что позволяет восстановить процессы нейрогенеза и нейрональной пластичности (28).

На сегодняшний день не подвергается сомнению тот факт, что подавление нейро- и глиогенеза при депрессивных расстройствах является обратимым. Под воздействием антидепрессантов увеличивается выработка BDNF, что приводит к повышению процессов нейрогенеза (увеличение пролиферации пирамидных клеток в гиппокампе и рост апикальных дендритов, угнетённых вследствие хронического стрессового воздействия и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси), увеличению пластичности нейрональных связей и антиапоптотическому эффекту (т.е. предупреждает атрофические процессы) (5, 18, 28, 34).

Так, после 8-недельного курса терапии и достижения ремиссии наблюдалось достоверное увеличение объёма переднего и заднего отделов гиппокампа, по сравнению не только с базовым периодом, но и показателями резистентных больных, при этом обнаруживалась положительная корреляция с клиническим улучшением и улучшением кратковременной памяти (5, 36).

Этот эффект возникает только при длительном приёме антидепрессантов, при однократном введении он отсутствует (37) и не зависит от класса антидепрессантов (32).

Интересно, что положительный отсроченный эффект применения антидепрессантов длительностью около двух недель совпадает со сроками развития и специализации нейронов в процессе нейрогенеза (5, 18).

В серии работ было показано, что нейропротективный эффект и нейропластичность активизируются при приёме препаратов лития (38), церебролизина (14), пирацетама (7), винпоцетина (5), леводопы (39), а бензодиазепи-

ны, фенобарбитал и фенитонин тормозят эти процессы, замедляя восстановление утраченных функций (14). В одном из последних обзоров показано, что кетамин вызывает быстрое увеличение числа синапсов и усиливает их функциональную активность в коре головного мозга, коррелируя при этом с антидепрессивным эффектом (40).

Таким образом, формирование психической деятельности и её патологических состояний происходит за счёт совокупной деятельности различных отделов мозга и регулируется нейропластичностью, которая в свою очередь определяется изменением силы межнейрональной передачи и эксайтотоксичностью (повреждением или гибелью нервных окончаний при сверхактивации глутаматных рецепторов).

В ряде исследований была показана возможность формирования не только позитивной, но и негативной (дезадаптивной) нейропластичности (5). Под последней понимается возможность формирования новых ошибочных межнейрональных связей, отсутствующих в нормальной цитоархитектонике (7). Неблагоприятные изменения с формированием патологических связей, возникающие в результате негативной нейропластичности, в западной литературе обычно обозначаются как мальадаптация (41).

Примером негативной нейропластичности может служить формирование эпилептогенных очагов после перенесённых ЧМТ или инсультов, а также большинство случаев симптоматической эпилепсии при детском церебральном параличе. (42). К этому же относится и возможность формирования в ряде случаев, вторичных очагов пароксизмальной активности в реципрокных участках коры, находящихся в ипси- и контрлатеральном полушариях. И если вначале эти очаги зависимые, проекционные, то в дальнейшем они становятся автономными, не затухают даже при выключении первичного очага и приобретают характер независимого генератора эпилептиформной активности (43).

Экспериментальными исследованиями показано, что судорожные припадки усиливают нейрогенез, однако появившиеся в результате новые нейроны отличаются от нормы. Экстраполируя полученные данные на человека, делается вывод о том, что новые нейроны способствуют усилению судорожных приступов и когнитивного дефицита (44), а вновь образованные синаптические окончания увеличивают синхронизацию эпилептических потенциалов и тем самым способствуют эпилептогенезу (45).

Мозговой инсульт остаётся ведущей причиной смерти и инвалидности во всём мире. Возникающие при этом повреждения являются причиной возникновения двигательных, чувствительных, когнитивных и аффективных нарушений. Одним из важнейших предикторов исхода является первоначальная тяжесть инсульта: если при лёгком дефиците восстановления функций происходит в течение нескольких первых недель и прогноз в целом благоприятный, то в случае тяжёлого инсульта регресс нарушений гораздо более длительный и степень восстановления сильно варьирует (46). Очередным примером негативной нейропластичности может служить формирование повышенного мышечного тонуса и спастичности при инсультах, которые со временем приводят к изменениям мышечной ткани, развитию контрактур и патологической позы. Это довольно частое осложнение, связанное с повреждением проводящих путей, идущими от двигательной коры и вентромедиальной ретикулярной формации ствола мозга, приводит к гиперактивации рефлекторных дуг и поражению центрального мотонейрона (47). Альтернативная гипотеза формирования негативной нейропластичности, предполагает, что эти процессы связаны с формированием аномальных связей между вновь образованными синапсами, которые не способны модифицироваться, то есть утрачивают способность к обучению, а это в свою очередь приводит к потере информации ранее усвоенной этими нейрональными сетями (48).

При хирургических операциях на головном мозге сам факт оперативного вмешательства запускает каскад компенсаторных механизмов и приводит к активизации и формированию латентных нейрональных сетей (7). Этот факт имеет принципиальное значение при повторных оперативных вмешательствах, связанных с удалением значительных объёмов, так как позволяет сохранить функции ранее активизированных латентных внутрикортикальных связей (например, при удалении опухолей).

При обширных патологических очагах в процесс восстановления утраченных функций вовлекаются не только нейрональные сети расположенные вокруг очага повреждения, но и отдалённые зоны того же полушария, а в ряде случаев и функционально гомологичные структуры противоположной гемисферы. В случае повреждения не только первичных проекционных, но и унимодальных ассоциативных зон, отвечающих за восстановление нарушенных

функций, возможен рекрутинг гетеромодальных ассоциативных полей, таких как дорсолатеральный участок префронтальной или интрапариетальной коры. Тот факт, что представительство мышц и движений в головном мозге организовано по мозаичному принципу, облегчает нейрональные перестройки (7).

Фактически при каждом повреждении периферической нервной системы или локального повреждения ткани мозга активизируется механизм реактивной и репаративной нейропластичности (4), запускается каскад компенсаторных механизмов и в итоге происходит активация латентных нейрональных сетей (7).

В тех случаях, когда после подобного повреждения следуют реабилитационные мероприятия в виде лечебной физкультуры, физиотерапевтических или медикаментозных воздействий, происходит реорганизация нейрональных структур, прилежащих к очагу интактной коры, и за счёт рекрутинга структур неповреждённой области результат оказывается максимально эффективным (14). Такой эффект возникал в процессе лечения выраженных форм умственной отсталости методом интрацеребральной нейротрансплантации. Уже через несколько месяцев после применения этого метода наблюдались выраженные позитивные клинические изменения, которые подтверждались как данными результатов психологического тестирования, так и значимыми позитивными изменениями метаболизма глюкозы по данным ПЭТ (49, 50). Положительный клинический эффект был получен при трансплантации допаминергических нейронов в область скорлупы (при болезни Паркинсона), при этом выраженность метаболических изменений коррелировала с количеством трансплантированной ткани (7).

Эффект действия на мозг сверхслабым постоянным током, так называемая транскраниальная микрополяризация (ТКМП), тоже обусловлен феноменом нейропластичности. Применяя ТКМП в лечении детей с выраженными формами умственной отсталости, авторы наблюдали не только достоверное уменьшение клинических проявления болезни, но и выраженную положительную динамику в данных когерентного анализа, который является индикатором функциональных взаимосвязей между различными областями коры головного мозга. Этот анализ показал, что под влиянием ТКМП облегчается формирование дистантных, в первую очередь межполушарных, интракортикальных взаимодействий, что отражает усиление ас-

социативных процессов в коре головного мозга (51).

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) также способна модулировать высшие корковые функции и может быть использована для реорганизации нейрональных сетей посредством модуляции их связей (7). Этот метод терапии уже сейчас достаточно широко применяется при лечении депрессий, резистентных форм шизофрении и синдрома вербальных галлюцинаций (52).

Высокочастотная длительная электрическая стимуляция глубокорасположенных ядер серого вещества также способна модулировать функцию кортикально-субкортикальных трактов, что позволяет её успешно применять при ОКР и резистентных формах эпилепсии (7).

Одним из интересных феноменов разнонаправленного действия функциональной нейропластичности являются результаты применения метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции (ТХВД). В основе лежит принцип полисенсорной функции (или нейронального пула) и иерархичности различных структур мозга. Суть метода состоит в подавлении активности отолитовых клеток, являющихся основными гравирецепторами в организме человека, т.е. за счёт снижения вестибулярной афферентации происходит активизация интегративных функций как в отдельных нейронах, так и в нейрональных сетях. Таким образом, воздействие на «патологическую» систему происходит через активацию так называемых анти-систем (35). Метод изначально предназначался для лечения цервикальных дистоний и полностью оправдал своё предназначение (53, 54).

Однако в процессе дальнейшего исследования выяснилась его высокая эффективность в лечении мнестических нарушений при различных вариантах психоорганического синдрома (55) и вегетативных состояний (56).

Стоит отметить, что все вышеупомянутые патологические состояния (цервикальная дистония, амнестический синдром и вегетативные состояния) являются малокурабельными, а зачастую инкурабельными к современной медикаментозной терапии.

Считается, что при повреждении периферических нервов, благодаря феномену нейропластичности, происходит расширение корковых полей прилежащих к соматотопической зоне, соответствующей страдающему участку. Если этот процесс происходит быстро (в течение нескольких минут), то скорее всего он происходит

за счёт активации «молчащих» внутрикорковых связей, если медленно, то за счёт формирования новых межсинаптических и межнейрональных связей (7).

Таким образом, феномен нейропластичности у взрослых подтверждён многочисленными исследованиями. На него оказывают активизирующее влияние целый ряд современных препаратов, процессы обучения психотерапевтического воздействия, различные механические воздействия на головной мозг. В то же время стресс, некоторые медикаментозные препараты, сенсорная изоляция и воспалительные процессы оказывают ослабляющий и тормозящий эффект.

Заключение

В последние десятилетия в психиатрии и неврологии отмечается определённая стагнация в понимании патогенеза некоторых болезней. В то же время феномен нейропластичности, который стал неоспоримым фактом, позволяет по-новому интерпретировать как некоторые клинические проявления психических расстройств, так и механизм действия лекарственных препаратов (29). Использование новых знаний и представлений, связанных с феноменом нейропластичности, играет одну из ключевых ролей в разработке новых лечебных стратегий при заболеваниях ЦНС. Важность лечебных подходов, разработанных с учётом нейропластических возможностей, следует признать в качестве генеральной линии современной неврологии и психиатрии и в целом – всех нейронаук. Актуальность проблемы определяет необходимость переосмысления традиционных подходов к лечению заболеваний ЦНС. Не менее значимой является потребность в разработке новых методов лечения, основанных на понимании патофизиологических механизмов, лежащих в основе нейропластичности, что позволит совершенствовать терапевтические подходы к восстановлению повреждённых или утраченных функций и, в конечном счёте, улучшению качества жизни пациентов. Дальнейшее изучение феномена нейропластичности позволит открыть новые перспективы в понимании патогенеза других заболеваний и, возможно, позволит управлять этим процессом.

Литература

1. *Бете, А.* Пластичность (приспособляемость) нервной системы / Бете. А. // журн. Успехи современной психологии. – 1934. – Т. 3, № 1. – С. 82–93.

2. *Konorski, J.* Conditioned Reflexes and Neuron Organisation / Konorski J. // Cambridge University Press. – 1948. – 267 p.

3. *Котляр, Б.И.* Пластичность нервной системы / Б. И. Котляр. – М., 1986. – 240 с.

4. *Боголепова, А.Н.* Проблема нейропластичности в неврологии / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Межд.невролог.журн. – 2010. – Т. 38, №8. – С. 69–72.

5. *Дзюба А.Н.* Нейропластичность в терапии при депрессивных расстройствах / А.Н. Дзюба, Е.А. Хаустова, В.Г. Безшейко // Укр.мед.журн. – 2012. – Т.88, №2, 3– 4. – С. 121–125.

6. *Изнак, А.Ф.* Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств/ А.Ф. Изнак // «Ж. Психиатр и психофарм. – 2005. – Т. 7, №1. – С. 24–31.

7. *Живолупов, С.А.* Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Ж. невр. и психиатр им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, №4. – С. 78–85.

8. *Muresanu, D.F.* Neuroprotection and neuroplasticity – A holistic approach and future perspectives / D.F. Muresanu // J. of Neurological Sciences. – 2007. – Vol. 257, – P. 38–43.

9. *Гусев, Е.И.* Пластичность нервной системы / Е.И. Гусев, П.Р. Камчатнов// Журн. невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 100, №3. – С. 73–79.

10. *Мурешану, Д.Ф.* Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме / Д.Ф. Мурешану // Международный неврологический журнал – 2007. – Т. 16, № 6. – С. 3–11.

11. *Balu, D.T.* Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology / D.T. Balu // NeurosciBiobehav. Rev. – 2009. – V. 33, №3. – P. 232–252.

12. *Сорокина, Н.Д.* Нарушение речевых и образных функций у детей с эпилепсией при преимущественном поражении правого или левого полушария головного мозга / Н.Д. Сорокина, Г.В. Селицкий // Ж. невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова – 1999. – Т. 99, №3. – С. 7–11.

13. *Lenneberg, E.H.* Biological foundations of language / E.H. Lenneberg // N.Y., Wiley, 1967. – 489 p.

14. *Дамулин, И.В.* Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение / И.В. Дамулин // Ж. невр. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, №4. – С. 4–8.

15. *Alman, J.* Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. 1. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain regions / J. Alman, G.D. Das // *J.Comp.Neurol.* – 1966. – V. 126, №3. – P. 337–389.
16. *van Praag, H.* Functional neurogenesis in adult hippocampus / H.vanPraag // *Natur.* – 2008. – V. 415. – P. 317.
17. *Abrous, D.N.* Adult neurogenesis: From precursors to network and physiology / D.N. Abrous, M. Koehl, M. Le Moal // *Physiol.Rev.* – 2005. – V. 85, №8. – P. 523–569.
18. *Норманн, Д.* Пластичность мозга / Д.Норманн. – М., 2011. – 544 с.
19. *Баккер, Й.М.* Нейробиологические гипотезы патогенеза шизофрении от дегенерации до прогрессирующего нарушения развития мозга / Й.М. Баккер, Л. Де Хаан. // *Ж. Соц. и клин. психиатр.* – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 94–99.
20. *Шмаль, О.В.* Роль аномалий нейрональной миграции в генезе дизнейроонтогенетических нарушений у детей / О.В. Шмаль, И.А. Скворцов // *Ж. невр. и психиатрии.* – 2003, № 4. – С. 57–61.
21. *Александровский, Ю.А.* Некоторые парадоксы современной психиатрической и психофармакотерапевтической практики / Ю.А. Александровский // *Ж. психиатрии и психофармакотерапии.* – 2005, Т. 7, №1. – С. 4–7.
22. *Selemon, L.D.* Selective neuropil deficit in prefrontal area 9, not Broca's area 44, in a new cohort of schizophrenic brains / L.D., Selemon, J., Mrzlyak, J.E., Kleinman // *Abstracts of the Society for Neuroscience.* – 1999. – № 25. – P. 574–586.
23. *Dwork A.J.* Postmortem studies of the hippocampal formation in schizophrenia / A.J. Dwork // *Schizophrenia Bulletin.* – 1997. – V. 23, № 3. – P. 385–402.
24. *Lahti, A.C.* Abnormal patterns of regional blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task Lahti A.C., Holcom H.H., Medoff D.R. // *Am. J. of psychiatr.* – 2001. – V. 158, № 11. – P. 1797–1808.
25. *Menon, V.* Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia / V., Menon, R.T., Anagnese, G.H., Glover // *Am.J. of psychiatr.* – 2001. – V. 158, № 4. – P. 646–649.
26. *Corson, P.W.* Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics / P.W. Corson, P. Nopoulos, D. Miller Del // *Am. J. Psychiatr.* – 1999. V. 156, № 2. – 1200–1204.
27. World Health Organisation. The global burden of disease – 2004. – Update. – WHO Press. – Geneva. – 160 p.
28. *Гусева, Е.И., Боголепова А.Н.,* Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств. «Трудный пациент, 2010 № 10. – С. 8–51.
29. *Поздеева, Е.А.* Гипотеза аффективных расстройств, основанная на нейропластичности. Новый взгляд на терапию / Е.А., Поздеева // *Ж. психиатрия и психофармакотерапия* – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 11–16.
30. *Изнак, А.Ф.* Нейрональная пластичность и терапия аффективных расстройств / А.Ф. Изнак // *Ж. психиатрия и психофармакотерапия* – 2004. – приложение № 2. – С. 5.
31. *Вознесенская, Т.Г.* Хроническая боль и депрессия / Т.Г. Вознесенская // *Фарматека.* – 2008. – № 6. – С. 10–15.
32. *Евдокимов, Д.В.* Влияние хронического введения антидепрессантов на повреждение нейронов гиппокампа и коры крысы, вызываемое действием НМДА / Д.В. Евдокимов, И.И. Абрамец А.Н. Талаленко // *Нейрофизиология.* – 2010. – Т. 42, №1. – С. 20–27.
33. *Czen, B.* Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment / B. Czen, I.H. Mueller-Keuker, R. Ruggula // *Neuropsychopharmacology* – 2007. – № 32. – P. 1490–1503.
34. *Lu, L.* Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments / L. Lu, Y. Sun, K. Jin // *Experimental neurology* – 2010. – V. 183. – P. 600–609.
35. *Otte, A.* The plasticity of the brain / A. Otte // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – V. 28. – P. 263–265.
36. *Bremner, J.D.* Stress and Brain Atrophy / J.D. Bremner, J.C. Leza // *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets.* – 2006. – Vol. 5, № 4. – P. 1–3.
37. *Suaranen, M.* Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat / M. Suaranen, O.F. O'Leary, J.E. Knuutila // *Neuroscience* – 2007 – V. 144, № 1. – P. 368–374.

38. *Chen, G.* Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium / G. Chen, Rajkowska F. Du // *J. Neurochem.* – 2000. – V. 75, №4. – P. 1729–1737.
39. *Miller, T.* Levodopa induces synthesis of nerve growth factor and growth hormone in patients with Parkinson disease / T. Miller // *Clin. Neuropharmacol.* – 2011. – V. 34. – P. 101–103.
40. *Кучменко, Д.Н.* Фармакодинамика кетамина как свойство «атипичного антидепрессанта» / Д.Н. Кучменко, В.Л. Козловский // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* – 2013 – №4. – С. 20–25.
41. *Luft, A.R.* Stroke recovery and rehabilitation / A.R. Luft., C. Hafer-Macko., T. Scallert // *Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke.* – 2009 – N. Y. Demos medical publ. – P. 145–152.
42. *Гусева, Е.И.* Нейропластичность. Дизрегуляторная патология нервной системы / Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановский // *М. Мед. информ.* – 2009. – С. 32–44.
43. *Дудина, Ю.В.* Клеточные и нейрохимические механизмы коркового эпилептогенеза / Ю.В. Дудина // *Тихоокеанский мед. журн.* – 2005 – №4. – С. 11–17.
44. *Brezun, J.M.* Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats / J.M. Brezun, A. Daszuta // *J. Neuroscience* – 2005. – V. 112, №1. – P. 236–243.
45. *Марченко, В.Г.* Внутрикоровая синхронизация эпилептических разрядов на разных стадиях ультраструктурных перестроек в полностью нейронально-изолированном участке неокортекса крыс / В.Г. Марченко, Н.В. Пасикова, Н.С. Косицын // *Журн. высшей нервной деятельности.* – 2003. – Т. 53, №2. – С. 215–221.
46. *Самосюк, И.З.* Восстановление двигательных функций после инсульта: нейрофизиологические основы и мишени для реабилитационных вмешательств / И.З. Самосюк, Ю.В. Фломин, Н.И. Самосюк и др. // *Международный неврологический журн.* – 2012. – Т. 54, №8. – С. 23–36.
47. *Luft, A.R.* Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke / A.R. Luft, C. Hafer-Macko T. Schallert // N. Y.: USA. Demos Medical Publishing, 2009. – 152 p.
48. *Krishnan, R.V.* Relearning toward motor recovery in stroke, spinal cord injury and cerebral palsy: a cognitive neural systems perspective / R.V. Krishnan // *J. Neurosci.* – 2006. – V. 116, №2. – P. 127–140.
49. *Галанин, И.В.* Лечение терапевтически резистентных поражений центральной нервной системы методом интрацеребральной нейротрансплантации / И.В. Галанин, В.А. Шустин, В.В. Пушков // *Дальневосточный мед. журн.* – 2002. – № 3. – С. 102–104.
50. *Галанин, И.В.* Клинические и позитронно-томографические сопоставления при лечении тяжёлых форм олигофрении методом интрацеребральной нейротрансплантации / И.В. Галанин, Н.Г. Незнанов, Т.А. Скоромец и др. / СПбГМУ им. И.П. Павлова. Учёные записки. – 2004. – Т.11, № 2. – С. 47–51.
51. *Галанин, И.В.* Умственная отсталость: традиции и современность в оценке состояния проблемы / И.В. Галанин, А.Л. Горелик // *Неврологический вестник.* – 2011 – Т. XLIII, № 3. – С. 3–7.
52. *Потапов, И.В.* Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе / И.В. Потапов, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* – 2014. – №1. – С. 23–33.
53. *Нарышкин А.Г.* Клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности метода транстимпанальной химической вестибулярной дерцепции у больных цервикальной дистонией / А.Г. Нарышкин, А.Л. Горелик, А.В. Второв // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова.* – 2004. – №1. – С. 107–112.
54. *Нарышкин А.Г.,* Патогенная и компенсаторная роль денервации в клинике нервных заболеваний / А.Г. Нарышкин // *СПб., 2012.* – 143 с.
55. *Нарышкин А.Г.* Новые возможности в лечении алкогольного корсаковского синдрома / А.Г. Нарышкин, И.В. Галанин, А.Л. Горелик // *Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2013. – Т.15, №4. – С. 77–85.
56. *Нарышкин А.Г.,* О возможностях частичного восстановления интегративной деятельности мозга у больных в вегетативном состоянии / А.Г. Нарышкин, А.Л. Горелик, Т.А. Скоромец и др. // *Физиология человека.* – 2014. – Т. 40. – №5. – С. 69–79.

Нарышкин А.Г.
E-mail: naryshkin56@mail.ru

Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Горелик А.Л., Табулина С.Д., Михайлов В.А., Скоромец Т.А., Лобзин С.В. Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Том 7, № 1. — С. 134–143.

THE PRESENT STATE OF NEUROPLASTICITY IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY

*I.V. Galanin¹, A.G. Naryshkin^{1,2,3}, A.L. Gorelik^{1,2}, S.D. Tabulina¹,
V.A. Michailov¹, T.A. Skoromets¹, S.V. Lobzin³*

¹ Saint-Petersburg V.M.Bekhterev Psychoneurological Research Institute

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

The review describes morphological, biochemical and neuroimaging changes occurring in the disease process and the subsequent treatment of psychiatric and neurological diseases. Theoretical questions of the phenomenon of neuroplasticity with drug and non-drug therapies are also considered. Promising new directions in the treatment of patients, based on the phenomenon of neuroplasticity are discussed.

Keywords: neuroplasticity, mental illness, neurological diseases, medications, non-pharmacological treatment.

Authors

A.G. Naryshkin
E-mail: naryshkin56@mail.ru

Galanin I.V., Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Tabulina S.D., Michailov V.A., Skoromets T.A., Lobzin S.V. The present state of neuroplasticity in psychiatry and neurology // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. — 2015. — Vol. 7, № 1. — P. 134–143.

СЛУЧАЙ ЗАТРУДНЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА ПРИ АТИПИЧНОМ ПОЛОЖЕНИИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА НА ФОНЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

М.С.Султанов¹, А.Н.Литвинов², М.М.Нахумов³

^{1,2} Городская больница Святого Праведного Иоанна Кронштадтского Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведен клинический случай острого деструктивного аппендицита на фоне аномалии органов брюшной полости. Описанное наблюдение демонстрирует значительные трудности диагностики острого аппендицита, возникающие на фоне атипичного расположения червеобразного отростка при невозможности выполнения диагностической лапароскопии.

Ключевые слова: острый аппендицит, аномалия развития органов живота.

Диагностика острого аппендицита и поныне является актуальной проблемой, несмотря на значительный прогресс, связанный с широким внедрением лапароскопии [1–4]. Аномалии развития органов брюшной полости, по разным данным, встречаются от 0,2% до 1,0% в популяции [1, 5, 6], а сочетание этих аномалий с острым аппендицитом описано лишь в единичных случаях [7, 8]. Подобные сочетания представляют собой чрезвычайную трудность для диагностики [3, 9].

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больная П., 58 лет, была доставлена в городскую больницу Святого Праведного Иоанна Кронштадтского 03.10.14 бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «Острый живот». Жалобы на ноющие, слабой интенсивности, постоянные боли волнообразного характера в околопупочной области и эпигастрии без иррадиации, а также боли в области грыжевого выпячивания в правой паховой области, тошноту, сухость во рту, многократную рвоту. Боли появились накануне, после употребления жирной пищи, несколько позже присоединилась рвота. Температура тела повышена до 37,8 С. Стула не было 3 дня, отмечает плохое отхождение газов. Мочеиспускание не нарушено. В анамнезе гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца. Грыжевые выпячивания в обеих паховых областях отмечает с детства. Наличие на передней брюшной стенке рубца от тотальной срединной лапаротомии и в средней трети его невправимой вентральной грыжи размером около 10 см больная объясняет выполненной ей в возрасте 14 лет операции по поводу аппендицита, при которой, по её словам, «аппендицит не нашли». Каких-либо справок об этом у пациентки нет.

При обследовании: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы нормально цвета, сухие, чистые, тургор их несколько снижен. Пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, АД 130/70 мм рт.ст. Частота дыхания 18 в минуту, в легких хрипов нет. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот несколько ассиметричен из-за рубца и вентральной грыжи, слегка вздут, мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Патологические образования не пальпируются, перитонеальные симптомы отрицательные. Перистальтика обычная, выслушивается неотчетливый «шум плеска» в верхних отделах живота. Вентральная грыжа в средней трети послеоперационного рубца мягко-эластичная, невправимая, малоболезненная, кожа над ней не изменена, выслушивается перистальтика. В правой и левой паховых областях пальпируются мягко-эластичные вправимые грыжевые выпячивания над паховыми связками диаметром, соответственно, 1,0 и 2,0 см. Ректальное исследование без особенностей. В клиническом анализе крови отмечается лейкоцитоз ($17,2 \times 10^9$) с палочкоядерным сдвигом (7,0%), анализ мочи и биохимический анализ крови без грубых отклонений. На обзорных рентгенограммах живота и груди (рис. 1, 2) нельзя исключить наличие свободного газа под правым куполом диафрагмы, а также горизонтальный уровень жидкости в этой области.

Пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение с рабочим диагнозом «Острая кишечная непроходимость? Острый холецистит?», оставаясь при этом диагностически неясной.



Рис. 1

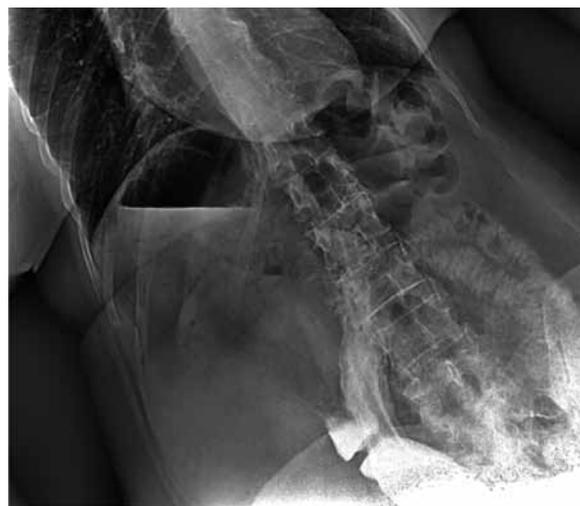


Рис. 3



Рис. 2



Рис. 4

В отделении проводилась инфузионная и антибактериальная терапия, на фоне которой самочувствие несколько улучшилось. С целью исключения кишечной непроходимости больной была дана перорально взвесь сернокислого бария, при этом на снимках проекция желудка оказалась в малом тазу (рис. 3, 4).

Несмотря на субъективное улучшение, у больной сохранялся болевой синдром, появилась неотчетливая перитонеальная симптоматика. Были выставлены показания для диагностической лапаротомии (учитывая противопоказания к лапароскопии в виде наличия рубца и послеоперационной грыжи). Через 3 часа после поступления больная взята в операционную. При выполненной с техническими трудностями лапаротомии выявлено, что печень расположена значительно ниже своего обычного места, верхней своей границей примерно на уровне пупка, при полном отсутствии серповидной и венечной связок.

Печень фиксированна к передней брюшной стенке и фактически является частью содержимого грыжевого мешка вентральной грыжи. Желчный пузырь находится в правой подвздошной области и частично в малом тазу, без воспалительных изменений. В правом поддиафрагмальном пространстве располагаются часть тонкой и часть ободочной кишок (слепая, восходящая ободочная, часть поперечной ободочной), а также мутный выпот около 100 мл и червеобразный отросток длиной около 9,0 см. Последний утолщен, покрыт фибрином черно-багрового цвета. Селезенка расположена в мезогастррии слева, подвижна. Желудок крючковидной формы, достигает дна таза. С большими техническими трудностями выполнена типичная аппендэктомия с погружением кульги отростка в кисетный и Z-образный швы. При дальнейшей ревизии обнаружен дивертикул Меккеля на расстоянии 1,1 м от илеоцекального угла, размерами 4,0 x 1,0 см, с признаками ишемии и фиксированный спайками в грыжевом мешке

правосторонней паховой грыжи. Произведена дивертикулэктомия с наложением 2-рядных швов. Ворота паховых грыж размерами 1,0 x 1,0 см справа и 2,0 x 1,0 см слева ушиты со стороны брюшной полости. Брюшная полость санирована, дренирована и ушита. Послеоперационный диагноз: «Основной: гангренозный аппендицит. Осложнение: местный гнойный перитонит. Сопутствующие заболевания: аномалия развития органов брюшной полости в виде выраженного висцероптоза и незавершенного поворота кишечника. Дивертикул Меккеля. Двухсторонняя вправимая паховая грыжа (справа – типа Литтре). Невправимая послеоперационная вентральная грыжа передней брюшной стенки».

Послеоперационное течение гладкое. Швы сняты на 10-е сутки. Выздоровление.

Приведенный клинический случай свидетельствует о значительных трудностях диагностики острого аппендицита на фоне аномалии развития органов брюшной полости, когда лишь диагностическая лапаротомия позволяет поставить правильный диагноз.

Литература

1. Колесов, В.А. Клиника и лечение острого аппендицита / В.А. Колесов. – Л.: Медицина, 1972. – 341 с.

2. Корита, В.Р. Острый аппендицит при атипичных расположениях червеобразного отростка / В.Р. Корита. – Хабаровск: Изд-во Дальневосточного государственного медицинского университета, 2005. – 220 с.

3. Русанов, А.А. Аппендицит / А.А. Русанов. – М.: Медицина, 1979. – 176 с.

4. Савельев, В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости / В.С. Савельев. – М.: «Триада-Х», 2004. – 640 с.

5. Колесников, Л.Л. Развитие, возрастные изменения и аномалии органов человека. Учебное пособие / Л.Л. Колесников, А.В. Чукбар. – М.: Медицина XXI, 2004. – 221 с.

6. Тихонов, А.А., Аномалии развития толстой кишки. Рентгенологическая диагностика врожденных нарушений положения и фиксации кишечника / А.А. Тихонов [и др.] // Радиология-практика. – 2009. – №6. – С. 4–14.

7. Тошовский, В., Острые процессы в брюшной полости при врожденной аномалии у детей / В. Тошовский, О. Вихитил. – М.: Медгиз, 1957. – 164 с.

8. Хажалиев, В.А. Особенности течения острого аппендицита при аномалии развития внутренних органов брюшной полости / В.А. Хажалиев [и др.] // Вестник АН Чеченской республики. – 2012. – №1 – С. 204–205.

9. Bider, K. Acute appendicitis in a young adult with midgut malrotation: a case report / K. Bider [et al.] // Eur. Radiol. – 2001. – V. 11. – N 7. – P. 1171–1174.

М.М. Нахумов

Тел.: +7 (921) 325-80-93

E-mail: mikhail.nakhumov@szgmu.ru

Султанов М.С., Литвинов А.Н., Нахумов М.М. Случай затрудненной диагностики острого аппендицита при атипичном положении червеобразного отростка на фоне аномалии развития органов брюшной полости // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 144–146.

THE CASE OF DIFFICULTY DIAGNOSIS OF ACUTE APENDICITIS IN ATYPICAL POSITION ON THE APPENDIX ON THE BACKGROUND OF THE MALFORMATION OF ABDOMINAL CAVITY

M.S. Sultanov¹, A.N. Litvinov², M.M. Nakhumov³

^{1,2} Hospital of St. John of Kronstadt, St. Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article presents a clinical case of acute destructive appendicitis on the background of the anomalies of the abdominal cavity. This observation demonstrates the significant difficulties in the diagnosis of acute appendicitis occurring against the background of an atypical location of the appendix if you can not perform a diagnostic laparoscopy.

Key words: acute appendicitis, malformation of organs of the abdomen.

Authors

M.M. Nakhumov

Tel.: +7 (921) 325-80-93

E-mail: mikhail.nakhumov@szgmu.ru

Sultanov M.S., Litvinov A.N., Nakhumov M.M. The case of difficulty diagnosis of acute appendicitis in atypical position on the appendix on the background of the malformation of abdominal cavity // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 144–146.

РЕЗИСТЕНТНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНЫМ АЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.В. Иванова¹, В.П. Эринчек², Ю.Н. Гришкин¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Минералокортикоидная гипертензия, в том числе синдром Кона, встречается существенно чаще, чем распознаётся. Однако, несмотря на современные диагностические возможности и наличие современных методов лечения, она не диагностируется просто потому, что о ней мало знают. Напоминаем о клинико-патоморфологических вариантах минералокортикоидной гипертензии и особенностях их ведения. Приводим довольно типичный клинический случай синдрома Кона, распознанный на много лет позднее, чем это нужно было бы сделать. Обращаем внимание на то обстоятельство, что минералокортикоидные гипертензии следует особенно тщательно исключать у пациентов с резистентным характером ответа на лечение.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, минералокортикоидная гипертензия, синдром Кона.

В литературе последних лет разработана концепция резистентной артериальной гипертензии (АГ), которая, в отличие от недостаточно леченной АГ, встречается не столь часто – не более 8–12% случаев [1,2]. Сформировано мнение о том, что за резистентной АГ может скрываться симптоматическая АГ, в частности первичный альдостеронизм [1, 3]. На диаграмме, представленной ниже, показана частота первичного альдостеронизма среди пациентов с мягкой, среднетяжёлой, тяжёлой и резистентной АГ (рис. 1). Очевидно, что первичный альдостеронизм ассоциируется не столько со степенью АГ, сколько с плохим ответом больных на лечение [4, 5].

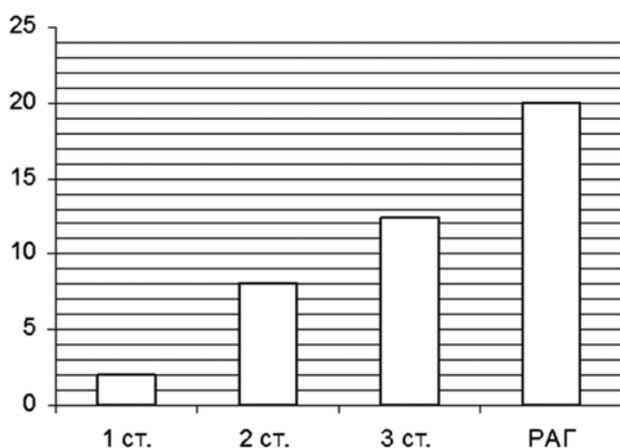


Рис. 1. Частота первичного альдостеронизма при мягкой (АГ 1 ст.), умеренной (АГ 2 ст.), тяжёлой (АГ 3 ст.) и резистентной (РАГ) артериальной гипертензии [5]

К основным клиническим проявлениям и критериям диагностики первичного альдостеронизма относятся:

1) объём-зависимая АГ, плохо поддающаяся лечению;

2) гипокалиемия и гипокалигистия (у $\frac{3}{4}$ больных), имеющие клинические проявления (мышечная слабость, вплоть до вялых параличей, зубец «U» в стандартных отведениях ЭКГ, аритмии, связанные с гипокалиемией, парестезии и судороги, связанные с сопутствующими нарушениями обмена Са, гипохлоремический алкалоз, щелочная моча, полиурия);

3) гиперсекреция альдостерона, не снижающаяся при повышении ОЦК (солевая нагрузка);

4) гипосекреция ренина, не повышающаяся адекватно при снижении ОЦК (ортостаз, гипонатриемия, диуретики).

В основе первичного альдостеронизма (минералокортикоидной гипертензии) могут лежать три морфо-патогенетических причины [3].

1) Альдостерома надпочечника – синдром Конна, частота которого составляет 60%-80% всех случаев первичного альдостеронизма. Альдостерома чаще встречается у женщин, чаще имеет левостороннюю локализацию, невелика по размеру и весу (не более четырёх граммов). Синдром Конна был назван в честь профессора Мичиганского университета Джерома Конна (Conn J.), который в 1954 году успешно удалил небольшую, гормонально активную опухоль надпочечника у женщины 34 лет, а год спустя описал этот синдром. Современное лечение альдостеромы надпочечни-

ка состоит в лапароскопическом удалении опухоли или надпочечника.

2) Идиопатический альдостеронизм, обусловленный двусторонней диффузной мелкоузловой гиперплазией коры надпочечников, преимущественно клубочковой зоны. Он составляет около 10–35% случаев первичного альдостеронизма, лечится антагонистами альдостерона.

3) Альдостерон-секретирующая карцинома надпочечников (встречается редко, в отличие от аденомы имеет большие размеры и может иметь вес до 500 г). Лечится хирургически.

Следует упомянуть, что объём-зависимая АГ, клинически схожая с первичным гиперальдостеронизмом, но отличающаяся по уровню гормонов, встречается ещё при трёх редких заболеваниях – ренин-секретирующей опухоли почек, семейном псевдогиперальдостеронизме, корригируемом глюкокортикоидами, и синдроме Лиддла [6,7].

1). Ренин-секретирующая опухоль клеток юкстагломерулярного аппарата почки приводит к вторичному альдостеронизму. Понятно, что при схожей с первичным альдостеронизмом клинической картиной этот вариант будет отличаться высокими показателями и активностью ренина и концентрации альдостерона (при первичном альдостеронизме активность ренина плазмы понижена).

2). Семейный псевдогиперальдостеронизм (АМЕ-1 – apparent mineralocorticoid excess-1), корригируемый глюкокортикоидами – это редкая неопухолевая форма минералокортикоидной АГ, сопровождающаяся клинико-биохимическими проявлениями синдрома Конна. Она обусловлена наличием химерного гена, отвечающего за фермент, превращающий кортизол в малоактивный кортизон. Кортизол воздействует на минералокортикоидный рецептор сильнее альдостерона; повышается концентрация Na^+ , снижается концентрация K^+ , формируется объём-зависимая АГ; из-за гиповолемии – снижается активность ренина плазмы (АРП); концентрация альдостерона плазмы при этом может быть пониженной или нормальной. Особенностью диагностики является увеличение в моче соотношения метаболиты кортизола / метаболиты кортизона. Процесс регулируется АКГГ, лечение глюкокортикоидами приводит к понижению избытка кортизола. Оперативное лечение не требуется, клинические симптомы исчезают на фоне терапии дексаметазоном.

3). Синдром Лиддла (АМЕ-2 – apparent mineralocorticoid excess-2) обусловлен тубуло-

патией почек, состоящей в том, что рецептор, отвечающий за реабсорбцию натрия, имеет повышенную чувствительность к альдостерону плазмы. В этом случае объём-зависимая АГ протекает с нормальными показателями альдостерона и ренина плазмы, а лечение пациента состоит в низкосолевой диете и приёме триамтерена.

Приводим историю болезни пациента с резистентной АГ, которая при целенаправленном обследовании оказалась случаем кортикальной аденомы.

Пациент К., 57 лет, инвалид II группы. Поступил в кардиологическое отделение Покровской больницы г. Санкт-Петербурга в ноябре 2012 года с диагнозом направления «Пароксизм фибрилляции предсердий. ГБ III стадии, состояние после трёх перенесенных мозговых инсультов».

Анамнез заболевания

В возрасте 48 лет при диспансерном обследовании впервые была выявлена артериальная гипертензия (АГ) с показателями АД 200–220/130–150 мм рт. ст., в связи с чем ему был назначен норваск в дозе 10 мг в сутки. В возрасте 50 лет больной перенёс геморрагический инсульт в бассейне ЛСМА. После выписки из стационара дополнительно к норваску принимал ренитек 20 мг утром и 10 мг вечером, а также эгилон 12,5 мг 2 раза в день. Показатели АД на такой терапии хотя и стали чуть ниже, однако по-прежнему оставались высокими – 180–190/100–120 мм рт. ст.

Год спустя пациент перенёс гипертензивный криз, осложнённый судорожным синдромом, и был вновь госпитализирован в неврологическое отделение Покровской больницы. диагноз при выписке: «Цереброваскулярная болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия II ст. сосудистого генеза. Последствия перенесенного ОНМК в бассейне ЛСМА (2006). Судорожный припадок от 12.11.2007». В дополнение к проводимой гипотензивной терапии больному было рекомендовано принимать статины и противосудорожные препараты. Однако, несмотря на систематический прием вышеуказанных гипотензивных препаратов, добиться целевых значений АД все же не удавалось. Тогда же у пациента был выявлен СД 2 типа, в связи с чем к терапии был добавлен сиофор по 500 мг два раза в день.

В течение последующих пяти лет пациент ежегодно госпитализировался в разные стацио-

нары города по поводу гипертонических кризов и ещё дважды перенёс ишемические инсульты (в 2010 и 2012 гг.). Во время одной из госпитализаций при УЗИ брюшной полости были получены данные об увеличении левого надпочечника, однако ни томографические исследования, ни оценка гормонов плазмы не проводились. В августе 2012 г. пациент был амбулаторно проконсультирован в Покровской больнице и направлен на КТ брюшной полости с подозрением на альдостерому надпочечников.

Приводим полученные данные: «Правый надпочечник обычной формы и размеров. В проекции тела и медиальной ножки левого надпочечника определяется образование неоднородной структуры, размером 13 × 15 мм. Поджелудочная железа уменьшена в размерах, дольчатого строения, контуры её фестончатые, плотность паренхимы неравномерно снижена из-за расширенных междольковых жировых перегородок. В проекции хвоста железы выявляется кистовидное образование, диаметром 9 мм. Заключение: хронический панкреатит вне обострения. Новообразование левого надпочечника».

От дальнейшего обследования в стационаре в тот момент пациент отказался, однако два месяца спустя он был вновь госпитализирован в связи с пароксизмом ФП.

Статус при поступлении. ИМТ – 30,3 кг/м², намечается перераспределение жира в пользу верхней части туловища, гинекомастия. Истончения кожи, стрий и экхимозов нет. Периферических отёков нет. Пульс ритмичный, 70 ударов в 1 мин; АД = 190/105 мм рт. ст. Границы сердца перкуторно не расширены; I тон на верхушке сердца умеренно ослаблен, выслушивается тимпанический акцент II тона на аорте. Лёгкие, живот без особенностей. Грубых неврологических нарушений нет.

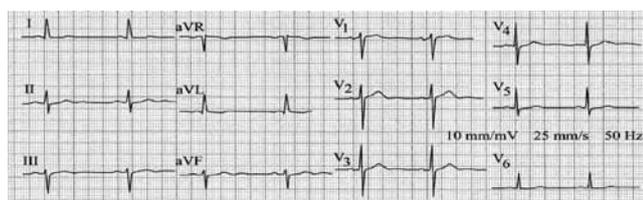


Рис. 2. Электрокардиограмма больного К. Синусовый ритм. Признаки ГЛЖ. Обращает внимание зубец «U» в отведениях II, III, AVF

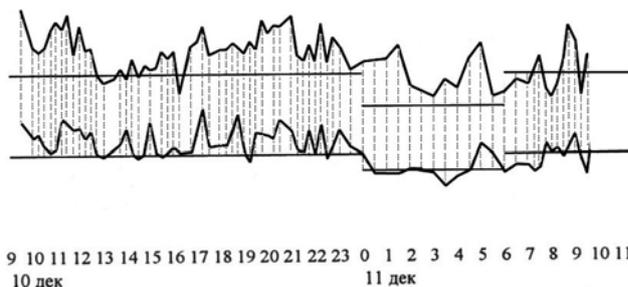


Рис. 3. График суточного мониторинга АД больного К. Определяется систоло-диастолическая АД, среднесуточный показатель составляет 153/96 мм рт. ст. Обращает внимание недостаточное понижение АД ночью

Приводим ЭКГ, ЭхоКГ, а также данные СМАД нашего больного.

ЭхоКГ: концентрическая ГЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ=154 г/м², МЖП и ЗС = 14 и 15 мм соответственно); умеренная дилатация левого предсердия (46 мм). Диастолическая дисфункция левого желудочка.

В повторных анализах мочи определялись щелочная реакция и альбуминурия. В гематологических и биохимических показателях крови отклонений выявлено не было. Показатели липидов и глюкозы крови были нормальными. СКФ, определённая по формуле из MDRD, была удовлетворительной (74 мл/мин/1,73 м²).

При анализе электролитов плазмы во всех предшествующих выписных эпизодах стало ясно, что у данного пациента имеется интермиттирующая гипокалиемия с показателями калия плазмы от 2,3 до 4,1 ммоль/л ; средний показатель в 10 эпизодах – 3,5 ммоль/л.

Проводилось исследование секреции альдостерона – 319,88 пг/мл и ренина – 0,80 пг/мл. Соотношение альдостерон/ренин составило 394,9, что не позволяло исключить наличие первичного альдостеронизма: показатель, превышающий 400, указывает на возможность первичного альдостеронизма, однако для получения безошибочных результатов тест надо проводить на фоне двух-трехнедельной отмены лекарственных препаратов, что в данном случае по понятным причинам сделать, к сожалению, было невозможно.

Для уточнения характера эндокринных нарушений, проведения функциональных проб и флебографии надпочечников пациент был направлен в ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова с диагнозом «Новообразование надпочечника, вторичная АД». При обследовании были исключены феохромоцитома, а также первичный или вторичный (синдром Иценко–Кушинга) гиперкортицизм. Повторно оценивали секрецию альдо-

стерона и ренина: показатели составили 264 пг/мл и 0,81 нг/мл/час соответственно; соотношение А/Р= 325,9 (вероятно, наличие первичного альдостеронизма). В связи с сохранением АГ и трёх мозговых инсультов в анамнезе проба с солевой нагрузкой не проводилась. Флебографию надпочечников с целью определения разницы концентраций альдостерона в обеих надпочечниковых венах по техническим причинам выполнить, к сожалению, тоже не удалось. Следует заметить, однако, что проведение подобного исследования в данном случае позволило бы не только подтвердить наличие первичного альдостеронизма, но и провести дифференциальную диагностику между солитарной альдостеромой и двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников.

Таким образом, следует считать, что резистентная к терапии АГ у данного больного связана с альдостеромой коры надпочечников, возможно, в сочетании с гиперплазией элементов фасцикулярной зоны, поскольку у пациента присутствуют клинические признаки гиперкортицизма (гинекомастия, СД 2 типа).

Диагноз

Основной: Альдостерома левого надпочечника, первичный альдостеронизм (синдром Конна).

Осложнения: вторичная АГ. ОНМК в 2006, 2010 и 2012 г.

Конкурирующий диагноз: СД 2 типа. Ожирение I степени.

Осложнения конкурирующего диагноза: диабетическая нефропатия в стадии протеинурии.

Поскольку хирургическое, в том числе лапароскопическое лечение у подавляющего большинства таких пациентов является успешным [8], больной был направлен на удаление поражённого надпочечника в хирургическую клинику СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Перед операцией ему было рекомендовано лечение верошпироном в суточной дозе 75 мг (более высокую дозу пациент плохо переносил), небивололом в дозе 5 мг, валсартаном в дозе 160 мг, физиотензом в дозе 0,4 мг, леркаменом в дозе 20 мг. Кроме того, пациент получал статины, дезагреганты и метформин.

Обсуждение. Своевременное удаление альдостеромы у данного пациента могло бы избавить его от многочисленных осложнений. Какие же признаки указывали на возможно вторичный характер АГ?

Во-первых, подозрение на двухстороннее увеличение надпочечников при обследовании в возрасте 48 лет несомненно требовало уточнения клинической ситуации – проведения дополнительных КТ или МРТ, оценки гормонов надпочечников, определения активности ренина плазмы с последующим расчётом коэффициента А/Р.

Во-вторых, артериальная гипертензия, резистентная к оптимальной гипотензивной терапии, также должна наводить на мысль о вторичном её характере даже без предварительных подозрений на объёмное образование надпочечников и приводить к тщательному его исключению.

Наконец, альтернирующая гипокалиемия, мышечная слабость, наличие зубца U в стандартных отведениях ЭКГ, щелочная моча, низкий гематокритный показатель крови при нормальном содержании в ней эритроцитов, стабильно тяжёлая АГ, отреагировавшая лишь на применение верошпирона, – всё это должно было наводить на мысль о синдроме Конна.

Заключение

В случаях резистентного течения АГ необходимо целенаправленно исключать вторичную артериальную гипертензию минералокортикоидного или псевдоминералокортикоидного происхождения. Диагностическая тактика должна проводиться в двух направлениях – поиски опухоли почек (синдром Лиддла) или надпочечников (синдром Конна) посредством КТ или МРТ, а также оценка гормонов плазмы крови.

Литература

1. Емельянов, И.В. Резистентная артериальная гипертензия: определение, эпидемиология и этиология / И.В. Емельянов, А.О. Конради // В книге «Резистентная артериальная гипертензия» (под ред. проф. Е.В. Шляхто). – СПб, 2012. – С. 5–25.
2. Мазуров, В.И. Артериальная гипертензия: этиология, патогенез, клиника и лечение / В.И. Мазуров, Ю.Н. Гришкин, Н.В. Иванова, В.А. Якушева // Бюлл. С.-Петерб. ассоц. врачей-терапевтов. – 2004. – №1. – С.4–25.
3. Biglieri, E.G. Primary aldosteronism / E.G. Biglieri // Curr Ther Endocrinology Metab. – 1977. – V. 6. – P.170–172.
4. Calhoun, D.A. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension / D.A. Calhoun, M.K. Nishizaka, M.A. Zaman

et al. // Hypertension. – 2002. – V. 40. – № 6. – P. 892–896.

5. Douma, S. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observation study / S. Douma, K. Petidis, M. Doumas et al. // The Lancet. – 2008. – V. 371. – № 9628. – P. 1921–1926.

6. Gordon, R. Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new fa-

miliar variety / R. Gordon, M. Stowasser, T. Tunny et al. // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1999. – V. 18. – P. 283–286.

7. Gordon, R. Primary aldosteronism: the case for screening / R. Gordon, M. Stowasser // Nat Clin Pract Nephrol. – 2007. – V. 3. – P. 582–583.

8. Favia, G. Adrenalectomy in primary aldosteronism: a long-term follow-up study in 52 patients / G. Favia, F. Lumachi, V. Scarpa et al. // World J. Surg. – 1992. – V. 16. – P. 680–683

Ю.Н. Гришкин

Тел.: 8921 438 0007

E-mail: yurigrishkin@yandex.ru

Н.В. Иванова, В.П. Эринчек, Ю.Н. Гришкин Резистентная артериальная гипертония у пациента с первичным альдостеронизмом (клинический случай) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 147–151.

RESISTANT HYPERTENSION PATIENT WITH PRIMARY ALDOSTERONISM

N.V. Ivanova¹, V.P. Aerinchek², Y.N. Grishkin¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²City Pokrowski Hospital, Saint-Petersburg, Russia

Mineralocorticoid hypertension, including Conn's syndrome, occurs significantly more frequently than is recognized. Despite modern diagnostic capabilities and the availability of treatment methods, it cannot be diagnosed simply because (they) know little about it. Recall clinico-pathological variants of mineralocorticoid hypertension and the peculiarities of their management. Here is a fairly typical clinical case Conn's syndrome, recognized for many years later than it needed to be done. Pay attention to the fact that mineralocorticoid hypertension should be considered in patients with resistant nature of the response to treatment.

Key words: arterial hypertension, secondary hypertension, mineralocorticoid hypertension, Conn's syndrome.

Authors

Y.N. Grishkin

Tel.: 8921 438 0007

E-mail: yurigrishkin@yandex.ru

Ivanova N.V., Aerinchek V.P., Grishkin Y.N. Resistant hypertension patient with primary aldosteronism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 147–151.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуночные подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.