

# ВРАЧ

ежемесячный научно-практический и публицистический журнал

Издается с мая 1990 года

№ 12

XIX век



XX век



XXI век



Авторитет и традиции — из века в век

- Взаимно потенцирующая триада: депрессия, эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология у мужчин
- О медицинской этике и деонтологии в хирургии
- Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции
- Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда
- Психовегетативные синдромы у неврологических больных
- Современные принципы ведения больных с описторхозом
- «Маски» синдрома отмены психостимуляторов в практике терапевта
- Генетические аспекты анкилозирующего спондилита

декабрь

2019

том 30



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ  
ДОМ  
«РУССКИЙ ВРАЧ»

[www.vrachjournal.ru](http://www.vrachjournal.ru)  
[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

27 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

2020 / 06.04 - 09.04

Центр международной торговли  
Москва

Реклама

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москва, Краснопресненская наб. 12

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

## В номере

### Актуальная тема

Е. Петрова, Н. Герцог, Г. Баранова и др.

**Взаимно потенцирующая триада:  
депрессия, эректильная дисфункция  
и сердечно-сосудистая патология у мужчин** 3

### Лекция

А. Яремилко, В. Шильников, А. Денисов и др.

**О медицинской этике  
и деонтологии в хирургии** 7

### Проблема

И. Авдеева, Н. Бурко, О. Квасова и др.

**Синдром раннего сосудистого старения:  
патогенез и возможности  
медикаментозной коррекции** 10

Э. Харисова, А. Галявич, З. Галеева и др.

**Оценка отдаленного прогноза  
после инфаркта миокарда** 14

И. Орлова, Ф. Орлов, А. Голенков

**Психовегетативные синдромы  
у неврологических больных** 18

Н. Беляева

**Гипогликемия у госпитализированных  
пациентов с СД2** 22

В. Цуканов, Е. Горчилова, А. Васютин и др.

**Современные принципы ведения  
больных с описторхозом** 25

### Фармакология

В. Скворцов, М. Луньков

**Проблемы терапии пациентов  
с гипоперфузией головного мозга  
на фоне артериальной гипертензии** 29

Т. Потупчик, Л. Эверт, О. Аверьянова и др.

**Применение комбинированного  
инновационного препарата  
для лечения артериальной гипертензии** 33

Ю. Успенский, Н. Барышникова

***Lactobacillus reuteri* против *Helicobacter pylori*:  
эффективность *in vitro* и *in vivo*** 37

### Из практики

С. Комиссарова, Н. Ринейская, Т. Севрук и др.

**Редкие клинические случаи:  
сочетание некомпактной кардиомиопатии  
с аномалией Эбштейна** 43

Ю. Нефедьева, О. Зиганшин, Е. Старцева и др.

**Случай синдрома  
Черногубова-Элерса-Данло** 46

П. Стариков, В. Федоров

**Использование Селанка  
в лечении вегетативных  
и психоэмоциональных расстройств  
при климактерическом синдроме у женщин** 48

Л. Тощева, Н. Лукьянова, А. Махмутова и др.

**Терапевтическое действие  
низкочастотных магнитных волн  
аппарата «Диамэг» («Алмаг-03») в раннем  
восстановительном периоде  
ишемического инсульта** 54

З. Михайлова, А. Занозин, Е. Бычкова и др.

**«Маски» синдрома отмены  
психостимуляторов в практике терапевта** 56

А. Акимов, Е. Гакова, М. Каюмова и др.

**Стресс в семье у лиц молодого возраста  
в гендерном аспекте** 60

Е. Кылбанова, А. Павлова, Э. Гурьева и др.

**Коронарный атеросклероз у женщин  
с ОКС с подъемом сегмента ST  
в Республике Саха (Якутия)** 63

З. Гиоева, Л. Михалева

**Клинико-морфологические критерии  
в диагностике амилоидоза печени  
и желчного пузыря** 67

В. Мордовский, Е. Капустина, А. Чернова и др.

**Генетические аспекты  
анкилозирующего спондилита** 71

Н. Hodgson, D. Davidson, A. Duncan и др.

**Многоцентровая клиническая  
оценка эффективности гидроактивных  
раневых повязок** 75

Ю. Успенский, Н. Барышникова

**Дисбиоз кишечника  
и антибиотик-ассоциированная диарея  
в условиях стационара:  
профилактика и коррекция** 81

### В записную книжку врача

Ю. Евсютина

**Неалкогольная жировая болезнь печени –  
факторы ее риска и она как фактор риска** 85

## Главный редактор

академик РАН

**И.Н. ДЕНИСОВ**

## Редакционная коллегия:

профессор

**К.Р. АМЛАЕВ**

профессор

**Е.А. БОРОДУЛИНА**

доктор медицинских наук

**О.А. БУРГАСОВА**

кандидат медицинских наук

**Г.Х. ВИКУЛОВ**

профессор

**О.В. ВОРОБЬЕВА**

профессор

**К.И. ГРИГОРЬЕВ**

профессор

**В.М. ДЕЛЯГИН**

профессор

**А.Л. ЗАПЛАТНИКОВ**

профессор

**А.Н. ИЛЬНИЦКИЙ**

профессор

**С.А. КАРПИЩЕНКО**

член-корреспондент РАН

**Ж.Д. КОБАЛАВА**

профессор

**Т.Н. КОРОЛЬКОВА**

профессор

**И.М. КОРСУНСКАЯ**

профессор

**О.С. ЛЕВИН**

профессор

**Л.В. ЛЫСЕНКО**

профессор

**Ю.А. МЕДВЕДЕВ**

доктор медицинских наук

**А.П. ПОЛЯКОВ**

кандидат медицинских наук

**Т.В. ПОТУПЧИК**

доктор медицинских наук

**И.Г. РЕХТИНА**

кандидат медицинских наук

**П.В. СЕЛИВЕРСТОВ**

профессор

**А.Г. СОЛОПОВА**

доктор медицинских наук

**М.Б. СТЕНИНА**

профессор

**В.И. СТРУКОВ**

профессор

**Д.Л. СУЛИМА**

профессор

**С.В. ТРОФИМОВА**

академик РАН

**М.В. ШЕСТАКОВА**

профессор

**В.В. ЦУКАНОВ**

доктор медицинских наук

**Р.А. ЧИЛОВА**

профессор

**С.С. ЯКУШИН**

## Редакционный совет:

академик РАН

**В.Т. ИВАШКИН**

академик РАН

**Р.Г. ОГАНОВ**

академик РАН

**Н.Н. ЯХНО**

профессор

**О.А. ГИЗИНГЕР**

Решением Президиума ВАК журнал «Врач» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальности 14.01.00 – клиническая медицина. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

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

Полное или частичное воспроизведение или размножение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения Издательского дома «Русский врач»  
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи  
За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет



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

## НОМЕР ГОТОВИЛИ:

Директор по маркетингу и рекламе **Н. Данилова**  
Выпускающий редактор **В. Иконникова**  
Редакторы **Г. Суворова, В. Шестопалова**  
Корректор **Л. Чувчера**  
Верстка **Р. Саргсян**  
Набор **Т. Пониткова**

Дата выхода в свет 28.12.19  
Формат 60x90/8. Бумага мелованная 80 г/м<sup>2</sup>  
Печать офсетная. Печл. 11. Цена свободная  
Тираж 14 000. Заказ 106. Отпечатано в ИП «Пушкарев С.В.»  
127550, Москва, Дмитровское ш., д. 39, корп. 1

**E-mail:** [redvrach@rusvrach.ru](mailto:redvrach@rusvrach.ru)  
**Редакция:** (499) 959-63-18, доб. 300  
**Отдел рекламы:** 8 (915) 313-32-22  
**Отдел подписки:** (499) 959-63-18, доб. 200  
**Web-site:** [www.vrachjournal.ru](http://www.vrachjournal.ru)  
[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

**Адрес редакции и Издателя:**  
119270, Москва, 3-я Фрунзенская ул., д. 6,  
2-й этаж  
**Для корреспонденции:**  
119270, Москва, 3-я Фрунзенская ул., д. 6,  
2-й этаж  
**Подписной индекс**  
по каталогу «Подписные издания» **П3011**

## Contents

### Topical Subject

E. Petrova, N. Herzog, G. Baranova et al.

**Mutually reinforcing triad:  
depression, erectile dysfunction  
and cardiovascular pathology in men** 3

### Lecture

A. Yarmilko, V. Shilnikov, A. Denisov et al.

**On medical ethics  
and deontology in surgery** 7

### Problem

I. Avdeeva, N. Burko, O. Kvasova et al.

**Early vascular aging: pathogenesis  
and possibilities of drug correction** 10

E. Kharisova, A. Galyavich, Z. Galeeva et al.

**Evaluation of long-term prognosis  
after myocardial infarction** 14

I. Orlova, F. Orlov, A. Golenkov

**Psychoautonomic syndromes  
in neurological patients** 18

N. Belyaeva

**Hypoglycemia in inpatients  
with type 2 diabetes mellitus** 22

V. Tsukanov, E. Gorchilova, A. Vasyutin et al.

**Current principles of management  
in patients with opisthorchiasis** 25

### Pharmacology

V. Skvortsov, M. Lunkov

**Therapy problems in patients  
with cerebral hypoperfusion  
in the presence of hypertension** 29

T. Potupchik, L. Evert, O. Averyanova et al.

**The use of a combined innovative drug  
for the treatment of hypertension** 33

Yu. Uspensky, N. Baryshnikova

***Lactobacillus reuteri*  
against *Helicobacter pylori*:  
in vitro and in vivo efficacy** 37

### From Practice

O. Komissarova, N. Rineiskaya, T. Sevruk et al.

**Rare clinical cases: noncompaction  
cardiomyopathy concurrent  
with Ebstein's anomaly** 43

Yu. Nefedyeva, O. Ziganshin, E. Startseva et al.

**A case of Chernogubov-Ehlers-Danlos  
syndrome** 46

P. Starikov, V. Fedorov

**The use of Selank  
in the treatment of autonomic  
and psychoemotional disorders  
in women with climacteric syndrome** 48

L. Toshcheva, N. Lukyanova, A. Makhmutova et al.

**The therapeutic effect  
of low-frequency magnetic waves  
of a Diamag (Almag-03) apparatus  
in the early recovery period  
of ischemic stroke** 54

Z. Mikhailova, A. Zanozin, E. Bychkova et al.

**Masks of the psychostimulant  
withdrawal syndrome  
in the practice of a therapist** 56

A. Akimov, E. Gakova, M. Kayumova et al.

**Stress in the family of young people  
in the gender aspect** 60

E. Kylbanova, A. Pavlova, E. Guryeva et al.

**Coronary atherosclerosis  
in women with ST segment  
elevation acute coronary syndrome  
in the Republic of Sakha (Yakutia)** 63

Z. Gioeva, L. Mikhaleva

**Clinical and morphological criteria  
in the diagnosis of amyloidosis  
of the liver and gallbladder** 67

V. Mordovsky, E. Kapustina, A. Chernova et al.

**Ankylosing spondylitis:  
genetic aspects** 71

H. Hodgson, D. Davidson, A. Duncan et al.

**A multicentre, clinical evaluation  
of a hydro-responsive wound dressing:  
the Glasgow experience** 75

Yu. Uspensky, N. Baryshnikova

**Intestinal dysbiosis  
and antibiotic-associated  
diarrhea in a hospital setting:  
prevention and correction** 81

### Physician's Notebook

Yu. Evsyutina

**Non-alcoholic fatty liver disease:  
its risk factors and it is as a risk factor** 85

## Editor-in-Chief

Professor,  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences **I.N. DENISOV**

## Editorial Board:

Professor **K.R. AMLAEV**  
Professor **E.A. BORODULINA**  
MD **O.A. BURGASOVA**  
Candidate of Medical Sciences **G.Kh. VIKULOV**  
Professor **O.V. VOROBYEVA**  
Professor **K.I. GRIGORYEV**  
Professor **V.M. DELYAGIN**  
Professor **A.L. ZAPLATNIKOV**  
Professor **A.I. ILNITSKY**  
Professor **S.A. KARPISHCHENKO**  
Corresponding member of RAS **Zh.D. KOBALAVA**  
Professor **T.N. KOROLKOVA**  
Professor **I.M. KORSUNSKAYA**  
Professor **O.S. LEVIN**  
Professor **L.V. LYSENKO**  
Professor **Yu.A. MEDVEDEV**  
MD **A.P. POLYAKOV**  
Candidate of Medical Sciences **T.V. POTUPCHIK**  
MD **I.G. REKHTINA**  
Candidate of Medical Sciences **P.V. SELVERSTOV**  
Professor **A.G. SOLOPOVA**  
MD **M.B. STENINA**  
Professor **V.I. STRUKOV**  
Professor **D.L. SULIMA**  
Professor **S.V. TROFIKOVA**  
Professor,  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences **M.V. SHESTAKOVA**  
Professor **V.V. TSUKANOV**  
MD **R.A. CHILOVA**  
Professor **S.S. YAKUSHIN**

## Editorial Review Board:

Professor,  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences **V.T. IVASHKIN**  
Professor,  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences **R.G. OGANOV**  
Professor,  
Academician of the Russian  
Academy of Sciences **N.N. YAKHNO**  
Professor **O.A. GIZINGER**

The journal «Vrach» is included by the Decision of the Presidium of the Higher Attestation Committee in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals that should publish the basic scientific results of dissertations for academic degrees of Doctor of Sciences and Candidate of Sciences in speciality 14.01.00 – Clinical Medicine. The journal is included in the Russian Science Citation Index.

The journal was registered by the Ministry of Press and Information of the Russian Federation on February 23, 1993 under No. 0110326. This is a monthly journal.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is permitted only with the written permission of the Russkiy Vrach Publishing House.

The Editorial Board has no way of returning manuscripts.

The Editorial Board is not responsible for the contents of advertising materials.



Publisher: Russkiy Vrach Publishing House  
Director General: G. Zolnikova

## THE ISSUE HAS BEEN PREPARED BY:

Marketing and Advertising Director: **N. Danilova**  
Commissioning Editor: **V. Ikonnikova**  
Editors: **G. Suvorova, V. Shestopalova**  
Proofreader: **L. Chuchvera**  
Maker-up: **R. Sargsyan**  
Typesetter: **T. Ponitkova**

Date of publication 28.12.19

Format, 60x90/8. Coated paper, 80 g/m<sup>2</sup>  
Offset printing. 11 sheets. Open price.

A run of 14,000 copies. Order 106. Printed in the IE «Pushkarev S.V.»  
39, Dmitrovskoe Sh., Build. 1, Moscow 127550

E-mail: [redvrach@rusvrach.ru](mailto:redvrach@rusvrach.ru)

Editorial Office: (499) 959-63-18

Advertising Department: 8 (915) 313-32-22

Subscription Department: (499) 959-63-18

Web-site: [www.vrachjournal.ru](http://www.vrachjournal.ru)  
[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

## Editorial Office and Publisher address:

6, Third Frunzenskaya St., Floor 2,  
Moscow, 119270

## For correspondence:

6, Third Frunzenskaya St., Floor 2,  
Moscow, 119270

Podpisniye izdaniya index:  
П3011

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-01>

## Взаимно потенцирующая триада: депрессия, эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология у мужчин

Е. Петрова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Н. Герцог<sup>2</sup>,  
Г. Баранова<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Е. Нестеренко<sup>1</sup>, кандидат исторических наук,  
Т. Мальцева<sup>1</sup>,  
Т. Колдова<sup>2</sup>,  
П. Полубояринов<sup>3</sup>, кандидат сельскохозяйственных наук

<sup>1</sup>Пензенский государственный университет

<sup>2</sup>Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД», Пенза

<sup>3</sup>Пензенский государственный университет архитектуры и строительства

E-mail: petrovaelena2010@yandex.ru

*Сочетание депрессии, эректильной дисфункции (ЭД) и сердечно-сосудистой патологии, чаще – артериальной гипертензии (АГ) – называют взаимно потенцирующей триадой. Ассоциированная патология увеличивает риск преждевременной смерти таких пациентов, ухудшает прогноз и снижает социальное функционирование. Общими патогенетическими механизмами ЭД, депрессии и АГ являются эндотелиальная дисфункция со снижением уровня оксида азота, низкий уровень андрогенов, нарушение кортико-висцеральных связей с дисбалансом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатикотонией. Ввиду сложных патогенетических связей необходимо назначение адекватной соматической терапии, психокоррекции, а также эффективного лечения ЭД.*

**Ключевые слова:** мужское здоровье, эректильная дисфункция, депрессия, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, патогенетические связи, терапия эректильной дисфункции, Эромаск.

**Для цитирования:** Петрова Е., Герцог Н., Баранова Г. и др. Взаимно потенцирующая триада: депрессия, эректильная дисфункция и сердечно-сосудистая патология у мужчин // Врач. – 2019; 30 (12): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-01>

**В**заимно потенцирующая триада – Mutually reinforcing triad [8] – сочетание депрессии, эректильной дисфункции (ЭД) и сердечно-сосудистой патологии, чаще – артериальной гипертензии (АГ) – одна из главных проблем мужского здоровья, что обусловлено широкой распространенностью, медико-социальной значимостью, а также общностью патогенетических механизмов указанных ассоциированных патологических состояний.

По оценке ВОЗ (2010), в мире около 400 млн мужчин страдают ЭД. Прогнозируется достижение этой цифры к 2025 г. 900 млн, что связано как с негативным влиянием на половую функцию все большего числа заболеваний – факторов риска развития ЭД (гипертензия, курение, ожирение,

дислипидемия и сахарный диабет), так и с ожидаемым увеличением продолжительности жизни мужского населения планеты, что ассоциировано с еще одним важным фактором риска развития ЭД – старением и как следствие – с возрастным андрогенным дефицитом [4]. Данные проведенного в России первого масштабного исследования распространенности ЭД (2012) также были неутешительными – симптомы ЭД выявлены у 1101 (89,9%) из 1225 респондентов [3].

**Патогенетические связи ЭД, депрессии и сердечно-сосудистой патологии.** Если раньше основной причиной ЭД считали проблемы психогенного характера, то сейчас установлено, что ЭД в большей степени имеет органическую и смешанную природу. В любом случае сопутствующая депрессия отягощает течение как сексуальных, так и соматических нарушений.

Клинические исследования указывают на тесную связь ЭД с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). По данным F. Giuliano и соавт. (2004), ЭД выявляется почти у 70% мужчин с АГ, при этом тяжелая степень ЭД обнаруживается у 45,2% мужчин с АГ против 10% в общей популяции [7].

Важнейшее патогенетическое звено как гипертензии, так и ЭД – дисфункция эндотелия и недостаточная продукция им оксида азота (NO) – основного модератора системного и органного кровотока. Повышенное АД приводит к нарушению эндотелиально-зависимой вазодилатации с последующим структурным ремоделированием, развитием атеросклероза и стенозом кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции [6]. Утяжелению эндотелиальной дисфункции и возникновению ЭД способствует также хроническое сосудистое воспаление. У больных с ЭД отмечены повышенные уровни воспалительных маркеров и медиаторов воспаления (С-реактивный белок, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, интерлейкины – ИЛ6, ИЛ10, ИЛ1β, фактор некроза опухоли-α) и эндотелиальных/протромботических факторов (фактор фон Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1) [5].

Доказано, что ЭД является ранним маркером или предшественником ССЗ. P. Montorsi и соавт. [11] показали, что в большинстве случаев ЭД предшествует развитию острого коронарного синдрома и стенокардии напряжения, причем интервал между этими событиями в среднем составляет 12–36 мес. Это объясняется тем, что диаметр пенильных артерий в 2–3 раза меньше диаметра коронарных сосудов и в 3–4 раза – сонных артерий, а потому клинические проявления эндотелиальной дисфункции или атеросклеротического поражения сосудов полового члена становятся очевидными гораздо раньше, чем те же патологические нарушения в более крупных коронарных или периферических сосудах.

Еще одним важным патогенетическим звеном ассоциированной патологии является низкий уровень андрогенов (гипогонадизм). Обнаружено, что тестостерон и его активные метаболиты не только контролируют адекватное сексуальное функционирование, но и определяют риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти [13]. Тестостерон оказывает вазо- и кардиопротективное действие через NO, влияя на эндотелий и маркеры воспаления, а его дефицит проявляется нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы в виде плохо корректируемой стандартными гипотензивными препаратами АГ, ухудшения метаболизма липидов и углеводов, прогрессированием атеросклеротического ремоделирования сосудов [13]. К тому же недостаток андрогенов способствует снижению психофизической активности и либидо, углублению ЭД и психоэмоциональных расстройств – тревоги и депрессии, что соответ-

ствуется лабораторным показателем общего тестостерона ( $T_{\text{общ}}$ ) на уровне  $\leq 15$  нмоль/л. Международное общество по сексуальным расстройствам и Американская ассоциация сексуальной медицины настоятельно рекомендовали определять уровень  $T_{\text{общ}}$  у пациентов с ЭД и (или) сниженным либидо [15].

Наличие депрессии у пациентов с ЭД и АГ осложняет течение коморбидной патологии, служит фактором риска преждевременной смерти, ухудшения прогноза и снижения социального функционирования. Так, у больных АГ наличие только депрессивных расстройств связано с возрастанием риска инсульта на 18% и сердечно-сосудистой смертности на 25% [12]. Сейчас рассматриваются несколько возможных общих механизмов влияния депрессии на прогрессирование как сердечно-сосудистой патологии, так и ЭД; наиболее важными из них являются гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и дисбаланс автономной нервной системы с преобладанием симпатикотонии; нарушение функционального состояния тромбоцитов; повышение вязкости крови и дисфункция эндотелия; повышение уровня хронического воспалительного ответа [9].

Депрессивные расстройства существенно снижают приверженность антигипертензивной терапии. Такие пациенты не соблюдают режим лечения, реже придерживаются здорового образа жизни (диета, отказ от курения, увеличение физической активности, ограничение приема алкоголя) [14].

Следует помнить, что на развитие ЭД влияют и сами антигипертензивные препараты – неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, тиазидные диуретики и психотропные средства – антидепрессанты и транквилизаторы. Признаки медикаментозно-индуцированной ЭД – относительно быстрое развитие, наличие временной связи ее возникновения с приемом лекарственного средства, а также уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после отмены препарата. Именно поэтому пациенты с триадой депрессии, ЭД и АГ нуждаются в назначении как адекватной гипотензивной терапии с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина [14], так и в психотропном лечении атипичными антидепрессантами, например бупропионом, тразодоном, агомелатином. Перечисленные препараты не только не вызывают ухудшения эректильной функции, но и оказывают положительное действие на нее.

**Особенности терапии ЭД и тревожно-депрессивного расстройства у пациентов с АГ.** Сложность патогенетических связей ЭД и депрессии при АГ требует особого подхода к лечению. Как для больных, так и для врачей-интернистов важным вопросом является безопасность сексуальной активности при АГ. Согласно Принстонскому консенсусу II [10], пациенты с контролируемой АГ относятся к группе с низким уровнем риска и могут безопасно продолжать половые отношения и использовать препараты для лечения ЭД. Пациенты с неконтролируемой АГ, имеющие 10-кратный риск развития сердечно-сосудистых событий во время полового акта, а также в течение последующих 2 ч, относятся к группе с высоким уровнем риска и нуждаются в консультации кардиолога и отказе от сексуальной активности до стабилизации состояния.

После подбора гипотензивных препаратов могут быть рекомендованы ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), являющиеся общепризнанным «золотым стандартом» фармакотерапии 1-й линии ЭД, – силденафил, тадалафил, варденафил. Однако до сих пор не решен

ряд проблем: нежелательные побочные эффекты, присущие ингибиторам ФДЭ5 (головная боль, гиперемия лица, диспепсия, заложенность носа, миалгии), а также нечувствительность к терапии у 15–40% пациентов. При резком снижении либидо (именно оно угасает с возрастом в первую очередь), монотерапия ингибиторами ФДЭ5 малоэффективна из-за отсутствия субстрата для их действия. Поэтому сегодня как никогда актуален вопрос оптимизации клинического применения ингибиторов ФДЭ5 при лечении пациентов с ЭД [1]. Что касается андрогензаместительной терапии, то, несмотря на разнообразие лекарственных форм, и здесь остаются вопросы – в частности, подавление продукции эндогенных андростероидов, отрицательные воздействия на печень, предстательную железу.

Использование адаптогенов, препаратов природного происхождения с минимальным количеством побочных эффектов и при этом обладающих способностью повышать сексуальное влечение и улучшать качество эрекции, повышать настроение и стабилизировать вегетативную систему, является хорошей альтернативой и дополнением лечения ЭД у мужчин с АГ [2].

Авторы провели клинико-динамический анализ степени выраженности ЭД и тревожно-депрессивных расстройств у 78 пациентов мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) I–III стадии на фоне комплексной терапии, где наряду с антигипертензивными препаратами использовался адаптоген Эромаск (ООО «Парафарм», Россия), содержащий тругневый расплод, пчелиную обножку, корень женьшеня, L-аргинин, цитрат цинка, пиридоксина гидрохлорид, а также корень левзеи и икариин (левзея способствует снижению вязкости крови, а икариин увеличивает либидо). Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и тяжести расстройств. Больные 1-й группы (n=55) получали гипотензивную терапию и препарат Эромаск по 2 таблетки 3 раза в день; 2-я группа (n=23) получала только гипотензивные средства. Выраженность и динамику сексологической симптоматики оценивали по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5). Уровни тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа. Учитывали психоэмоциональные нарушения по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Для статистической обработки использовали пакет Statistica (версия 6.0).

К моменту завершения лечения изучение гормонального статуса в 1-й группе показало достоверное повышение содержания  $T_{\text{общ}}$  (с  $11,8 \pm 4,4$  до  $17,1 \pm 5,7$  нмоль/л) и тенденцию к увеличению ДГЭА-С (с  $1,2 \pm 0,3$  до  $1,4 \pm 0,7$  мкг/мл) в отличие от 2-й группы, где достоверных изменений гормонального фона не отмечено (табл. 1).

В 1-й группе достоверно повысились все интегративные показатели опросника МИЭФ, особенно либидо и общая удовлетворенность (табл. 2).

Таблица 1  
Динамика уровня тестостерона и ДГЭА-С в сыворотке крови на фоне проводимой терапии

Исследуемые параметры	0-й день		28-й день		Норма
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
$T_{\text{общ}}$	$11,8 \pm 4,4$	$11,4 \pm 3,8$	$17,1 \pm 5,7^*$	$13,4 \pm 3,1$	12,1–38,3 нмоль/л
ДГЭА-С	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,2$	1,0–4,2 мкг/мл

*Примечание.* \* – различия с исходными показателями достоверны при  $p < 0,05$ .

Создано природой, упаковано для Вас!

СЕКРЕТЫ®  
ДОЛГОЛЕТИЯ

## «ЭРОМАКС»® – НОВАЯ ЭРА В КОРРЕКЦИИ СЕКСУАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

- Способствует восстановлению гормонального фона, повышает уровень тестостерона и ДГЭАС
- Способствует улучшению эректильной функции и повышению либидо
- Возможен прием при артериальной гипертензии<sup>1</sup>



### Состав «ЭРОМАКСА»

«Эромакс» произведен на основе HDBA органик комплекса (гомогенат трутневый с витамином В<sub>6</sub>), пчелиной обножки и L-аргинина. В состав также входят экстракт эпимедиума, корни женьшеня и левзеи, цинка цитрат, витамин В<sub>6</sub>. Оптимально подобранный состав обеспечивает повышение качества половых отношений.

### РЕЗУЛЬТАТ, ПРЕВОСХОДЯЩИЙ ОЖИДАНИЯ

**Прием «ЭРОМАКСА» увеличивает уровень либидо – на 43 %, эрекции – на 31 %, тестостерона – на 45 %<sup>2,3</sup>**

Увеличение данных показателей оказывает благотворное влияние как на качество секса, так и на общее физическое и психологическое состояние: улучшаются настроение, активность, выносливость, снижается раздражительность.

Более того, увеличение уровня тестостерона способствует уменьшению жалоб на вегетососудистые расстройства и нормализации сна.

Необходим курсовой прием.



Рис. 1. Показатели шкалы оценки состояния половой функции



Рис. 2. Оценка структурных показателей сексуальной функции

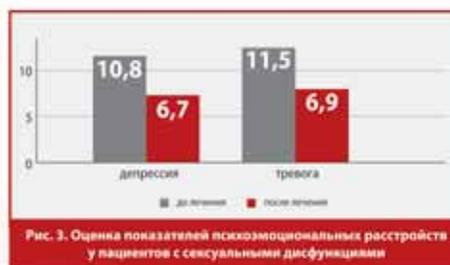


Рис. 3. Оценка показателей психоэмоциональных расстройств у пациентов с сексуальными дисфункциями

<sup>1</sup> Петрова Е. В., Шутов А. М. Эректильная дисфункция и тревожно-депрессивное расстройство при артериальной гипертензии: патогенетические связи и подходы к лечению // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5. – № 14. – С. 11–18.

<sup>2</sup> Петрова Е. В., Вакина Т. Н., Елистратов Д. Г., Трифонов В. Н. Клинические особенности и терапии сексуальных дисфункций у мужчин с психоэмоциональными расстройствами [Электронный ресурс] // Мир сексологии. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <http://1sexology.ru/4/>

<sup>3</sup> Петрова Е. В., Вакина Т. Н., Бурмистрова Л. А. Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 108–111.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Свидетельство о государственной регистрации  
№ RU.77.99.32.003.E.004460.03.15 от 04.03.2015 г.

ПАРАФАРМ  
г. Пенза

Патенты на изобретение РФ  
№ RU2496491, RU2577225.

8-800-200-58-98 | [www.secret-dolgolet.ru](http://www.secret-dolgolet.ru)

Участник  
Сколково

Динамика показателей МИЭФ (M±m)

Таблица 2

Показатель	0-й день		2-й день	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Эректильная функция	13,4±0,7	12,9±0,8	19,8±0,6*	14,8±0,7
Оргастическая функция	5,1±0,4	5,7±0,2	8,8±0,2*	5,9±0,8
Либи́до	6,1±0,5	6,3±0,1	10,9±0,3**	8,1±0,1
Общая удовлетворенность	5,8±0,1	5,9±0,7	10,1±0,9**	7,0±0,7

**Примечание.** Различия с исходными показателями достоверны: \* – при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ .

По HADS у больных 1-й группы установлено более значимое редуцирование уровня тревоги и депрессии. Если до лечения средний уровень тревоги расценивался как клинический и был сопоставим в обеих группах – 11,5±0,6 и 11,3±0,7 балла, то после лечения в 1-й группе он уменьшился до уровня нормы и составил 6,9±0,3 балла ( $p < 0,02$ ), во 2-й – остался субклиническим. Средний уровень депрессии по HADS в начале терапии приближался к клиническому – 10,8±0,5 балла в 1-й группе и 11,0±0,2 – во 2-й; к контрольному 28-му дню исследования показатели депрессии редуцировались до нормы – 6,7±0,3 балла ( $p < 0,02$ ) – только в 1-й группе.

Итак, ЭД и депрессия часто обнаруживаются у мужчин с АГ. Сочетанная патология значительно увеличивает риск преждевременной смерти, ухудшает прогноз и снижает качество жизни как пациентов, так и их семей. Общие патогенетические звенья ЭД, депрессии и АГ – эндотелиальная дисфункция, низкий уровень андрогенов, дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с симпатикотонией. Собственно ЭД служит ранним маркером или предшественником ССЗ и представляется врачам-интернистам ценным диагностическим симптомом. При триаде депрессии, ЭД и АГ требуется назначение комплексной и адекватной терапии. В нашем исследовании у пациентов с ГБ улучшение эректильной функции, повышение показателей тестостерона и либи́до, снижение уровня тревоги и депрессии было ассоциировано с приемом препарата Эромакс.

\*\*\*

Конфликт интересов не заявлен.

## Литература/Reference

- Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. и др. Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии // *Consilium Medicum*. – 2014; 16 (1): 78–82 [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Vorslov L.O. et al. Erekttil'naya disfunktsiya: paradoksy i paradigmy sovremennoy patogeneticheskoy farmakoterapii // *Sonsilium Medicum*. – 2014; 16 (1): 78–82 (in Russ.)].
- Петрова Е.В., Вакина Т.Н., Бурми́строва Л.А. Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах // *Лечащий врач*. – 2014; 5: 108–11 [Petrova E.V., Vakina T.N., Burmistrova L.A. Sexual dysfunction in anxiety and depressive disorders // *Lechashchii vrach*. – 2014; 5: 108–11 (in Russ.)].
- Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Первое пилотное эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. – 2013; 1 (9): 28–31 [Pushkar' D.Yu., Kamalov A.A., Al'-Shukri S.Kh. et al. Pervoe pilotnoye epidemiologicheskoye issledovaniye rasprostranennosti erektil'noi disfunktsii v Rossiiskoi Federatsii // *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. – 2013; 1 (9): 28–31 (in Russ.)].

- Тюзиков И.А. Эректильная дисфункция в современной клинической практике: нужны ли взаимодействия кардиолога и уролога? // *Consilium Medicum*. – 2014; 5: 117–22 [Tyuzikov I.A. Erekttil'naya disfunktsiya v sovremennoy klinicheskoy praktike: nuzhny li vzaimodeistviya kardiologa i urologa? // *Consilium Medicum*. – 2014; 5: 117–22 (in Russ.)].

- Arana Rosainz Mde J., Ojeda M., Acosta J. et al. Imbalanced lowgrade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction // *J. Sex Med.* – 2011; 8: 2017–30. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02277.x.

- Gandaglia G., Briganti A., Jackson G. et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Eur. Urol.* – 2014; 65: 968–78. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.023.

- Giuliano F., Leriche A., Jaudinot E. et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes or hypertension, or both // *J. Urol.* – 2004; 64: 1196–201. DOI: 10.1016/j.urol.2004.08.059.

- Goldstein I. The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 2000; 86 (2): 41–5. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)00892-4.

- Jiang W., Alexander J., Christopher E. et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure // *Arch. Intern. Med.* – 2001; 161: 1849–56. DOI: 10.1001/archinte.161.15.1849.

- Kostis J., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // *Am. J. Cardiol.* – 2005; 96: 313–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.065.

- Montorsi P., Ravagnani P., Galli S. et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient // *Eur. Urol.* – 2006; 50: 721–31. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.015.

- Scalco A., Scalco M., Azul J. et al. Hypertension and depression // *Clinics*. – 2005; 60 (3): 241–50. DOI: 10.1590/s1807-59322005000300010.

- Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M. *Erectile Dysfunction in Hypertension and Cardiovascular Disease / Switzerland: Springer International Publishing*, 2015; pp. 9–17.

- Wang P., Bohn R., Knight E. et al. Noncompliance with antihypertensive medications: the impact of depressive symptoms and psychosocial factors // *J. Gen. Intern. Med.* – 2002; 17 (7): 504–11. DOI: 10.1046/j.1525-1497.2002.00406.x.

- Zitzmann M., Faber S., Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006; 91: 4335–43. DOI: 10.1210/jc.2006-0401.

## MUTUALLY REINFORCING TRIAD: DEPRESSION, ERECTILE DYSFUNCTION AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN MEN

**E. Petrova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **N. Herzog<sup>2</sup>**, **G. Baranova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **E. Nesterenko<sup>1</sup>**, Candidate of Historical Science; **T. Maltseva<sup>1</sup>**, **T. Koldova<sup>2</sup>**, **P. Poluboyarinov<sup>3</sup>**, Candidate of Agricultural Sciences

<sup>1</sup>Penza State University

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital at the Penza Station, OAO «RZhD», Penza

<sup>3</sup>Penza State University of Architecture and Construction

*The combination of depression, erectile dysfunction (ED), and cardiovascular disease, more often - arterial hypertension, is called as a mutually reinforcing triad. Associated pathology increases the risk of premature death, worsens the prognosis and reduced social functioning of patients. The common pathogenic mechanisms of ED, depression and hypertension are endothelial dysfunction with decreased nitric oxide, low levels of androgens, the violation of cortico-visceral connections with the imbalance of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and sympathicotonia. Complex pathophysiology requires prescription of adequate anti-hypertensive and psychotherapy, effective treatment of erectile dysfunction.*

**Key words:** man's health, erectile dysfunction, depression, cardiovascular pathology, arterial hypertension, pathogenic relationships, therapy of erectile dysfunction, Eromax.

**For citation:** Petrova E., Herzog N., Baranova G. et al. Mutually reinforcing triad: depression, erectile dysfunction and cardiovascular pathology in men // *Vrach*. – 2019; 30 (12): 3–6. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-01>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-02>

## О медицинской этике и деонтологии в хирургии

**А. Ярмилко,**

**В. Шильников,** доктор медицинских наук,

**А. Денисов,** кандидат медицинских наук,

**А. Байбородов,**

**Ю. Такмакова,**

**М. Вишнева**

Научно-исследовательский институт травматологии

и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

**E-mail:** med-03@yandex.ru

*Статья посвящена избранным вопросам этики и деонтологии в медицине, в частности хирургии, на всех этапах деятельности врача-хирурга. Приведен краткий исторический очерк развития обсуждаемых понятий на примерах знаменитых ученых-исследователей. Рассмотрены разные модели взаимодействия, а также раскрыты понятия медицинской тайны, врачебной ошибки, исследован термин «ятрогения», доказана необходимость научной деятельности хирургических отделений. Выделены доминирующие аспекты поведения врачей, касающегося информирования пациентов при выявлении у них жизнеугрожающих заболеваний. Подробно освещена модель взаимодействия врача-хирурга с пациентом и предложен выход из крайне сложных ситуаций. Рассмотрены важные аспекты при предоперационной подготовке и непосредственно осуществлении наркоза при операции. Логично разделены понятия «анестезиолог» и «реаниматолог» и показана важность функций каждого из этих двух разных специалистов. Рассмотрены сложные этические и моральные аспекты лечения больных, представляющих опасность для самого хирурга, в частности пациентов с ВИЧ-инфекцией – определена неизбежность оказания помощи таким больным. Подчеркнута важность проблемы медицинской этики с момента появления данного понятия до наших дней с учетом стремительного развития медицины, в частности, хирургии.*

**Ключевые слова:** этика, деонтология, хирург, хирургия, качество.

**Для цитирования:** Ярмилко А., Шильников В., Денисов А. и др. О медицинской этике и деонтологии в хирургии // Врач. – 2019; 30 (12): 7–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-02>

**В** наше время неоспорим тот факт, что профессия, связанная с медицинской помощью, не будет приносить пользу человеку, если врач пренебрегает этическими понятиями.

В широком смысле этика – одна из форм идеологии – учение о морали (нравственности), ее развитии, принципах, нормах и роли в обществе. В узком смысле – это совокупность норм поведения, мораль какой-нибудь общественной группы, профессии. В частности, медицинская этика – совокупность норм поведения и морали медицинского работника.

Все чаще совместно с этим понятием встречается термин «деонтология». Данное понятие впервые упомянуто юристом и философом И. Бенетом в XIX веке в Англии. Дословный его перевод с греческого – «учение о должном», а примени-

тельно к медицине – это «учение о должном поведении медицинского работника» [1–3].

Предметом медицинской деонтологии являются главным образом вопросы разработки этических норм и правил поведения медицинского работника при его общении с больными. И, хотя понятия «медицинская деонтология» и «медицинская этика» не тождественны, они должны рассматриваться в диалектической взаимосвязи.

В нашей стране данные понятия использовались очень редко вплоть до середины XX столетия, пока не получили более широкое звучание благодаря заслуженному хирургу-онкологу Н.Н. Петрову. Он посвятил этой проблеме свои научные труды и исследования: в 1964 г. в книге «Вопросы хирургической деонтологии» он пишет: «...под медицинской деонтологией мы... должны разуметь учение о принципах поведения медицинского персонала» [4–7].

Каждый понимает, что любые хирургические методы и вмешательства сопровождаются не только продолжительными физическими болевыми ощущениями, но и определенной психологической травмой, степень которой будет зависеть не только от изначального состояния больного, но и от профессионализма врача, который его наблюдает. Каждому больному необходимы забота, внимание, отзывчивость, – ведь он находится в угнетенном моральном состоянии. И хирург является для этого человека тем воплощением силы, которая способна избавить его от страданий. Конечно, основное призвание хирурга – оправдать надежды пациента.

Целью данного обзорного исследования является актуализация с учетом современного уровня развития медицины проблематики хирургической деонтологии и всех связанных с ней понятий. В основу работы легли не только литературные источники, но и личный опыт авторов (большинство из них – практикующие хирурги) в плане деонтологии, этики, безопасности и качества лечения, в частности при хирургических операциях.

Для понимания и раскрытия сути проблематики медицинской этики и деонтологии критический анализ представлен на всех этапах оказания хирургической помощи пациентам.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВРАЧА И БОЛЬНОГО

При рассмотрении понятия медицинской этики основным объектом внимания выступает проблема взаимодействия врача и пациента. Это направление включает в себя соблюдение медицинской тайны, борьбы с физическими страданиями, профилактики такого психологического явления, как ятрогения [6, 8, 9]. Рассмотрим некоторые существующие модели взаимоотношений врача и пациента – патерналистскую, коллегальную, совещательную, инженерную.

*Патерналистский принцип* существовал повсеместно до середины XX века; он прослеживается во всем известной клятве Гиппократова: «Я направлю режим больным к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости». Проще говоря, в основе данной модели лежит «отеческое» отношение врача к пациенту. Важное преимущество данного принципа – четкие и продуманные, однозначные действия врача, который должен обладать очень широким объемом опыта и знаний. Отрицательная сторона – больной и его предпочтения в отношении лечения в какой-то степени игнорируются.

*Коллегальный принцип* заключается в полноправном участии пациента в принятии решения о методах лечения и ис-

следования. Данный принцип получил свое название потому, что больной в какой-то мере является коллегой лечащего его врача, и его голос имеет силу при принятии решения. Недостатками являются частая некомпетентность и непросвещенность пациента в сфере медицины.

*Советательный принцип* состоит в еще более автономном принятии решений пациентом. Врач является другом и в некой степени учителем, хорошо изучившим больного.

*Инженерный принцип* появился в конце XX века в связи с развитием общества и всемирным прогрессом, в том числе в сфере инструментальных и лабораторных обследований. Врач не учитывает личность пациента и его желания — по мнению врача, больной не обладает компетентностью в данной области знаний. Медицинский работник в принятии решений ориентируется на результаты ранее проведенных научных исследований.

К сожалению, ни одна из представленных моделей не является идеальной.

### ЭТИКА ОБСЛЕДОВАНИЯ, ИНФОРМИРОВАНИЯ

Суть этики обследования наиболее наглядно передают слова отечественного терапевта И.А. Кассирского: «Никогда инструментальное исследование не должно быть опаснее болезни; если опасное исследование можно заменить менее опасным или совсем безопасным без ущерба для результативности, надо сделать это. Следует помнить о противопоказаниях к тем или иным опасным инструментальным исследованиям». Сложно спорить с представленными утверждениями: главная задача врача — с наименьшим беспокойством для больного оказать ему профессиональную помощь.

Информирование пациента о состоянии его здоровья является крайне важной частью лечения — когда врач и больной объединяются в борьбе с заболеванием, только так они добьются наилучших результатов [10]. Хирурги придерживаются в основном 2 стилей при сообщении информации: оптимистического или пессимистического. Об этом наиболее подробно писал А.В. Гуляев: «Врач-оптимист представляет любому больному его болезнь как мелочь...» Это отнюдь не является лучшим вариантом. Больной, чувствуя ухудшение, теряет веру в компетентность врача, а самое главное — в выздоровление. Проведенный опрос прояснил отношение хирургов к необходимости для больных знать четко о своем состоянии. Около 70% врачей уверены, что это право обязательно для каждого больного; 22% не считают, что способны рассказать о прогнозах в полной мере, и около 8% придерживаются мнения, что больной не должен быть информирован о степени тяжести своего состояния [11, 12].

### ОПЕРАТИВНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ЕГО

Остановимся на самом главном моменте в хирургическом отделении, наиболее значимом и для хирурга, и для больного — операции. Это и страх предстоящей боли, и тревожность, связанная с результатом. Каждый хирург обязан четко представлять жизнь пациента после операции, проанализировать возможность обойтись без нее, а также учесть ряд осложнений и способов избежать их. В этом заключаются профессионализм и качество работы врача.

Нельзя не упомянуть невероятно острую для хирурга проблему. Это — проблема риска, существовавшая с самого зарождения хирургии. «Не навреди» — знаменитая фраза Гиппократов. Большинство хирургов, естественно, всеми силами

стремятся избежать риска, свести его к минимуму. Тем не менее ни одно медицинское вмешательство не существует без неопределенной доли риска. Различие лишь в том, насколько велики границы вреда и пользы [13]. Когда окончательное решение принято, врач берет на себя ответственность за предстоящее оперативное вмешательство.

Важнейшим моментом является беседа накануне операции. Хирург должен продумать свои слова, сообразуясь с конкретным случаем, быть сдержанным, вселять уверенность. Он должен помнить о деонтологии, думая о пациенте как о человеке, которому хочется принести облегчение любым путем.

Послеоперационный период, с точки зрения деонтологии, не менее важен, чем все другие. В течение последующего времени нахождения больного в стационаре лечащий врач-хирург обязан всегда быть в курсе того, каковы состояние больного, динамика происходящих изменений. В день выписки хирург должен встретиться с пациентом, пожелать ему здоровья, а также дать все нужные наставления и рекомендации о послеоперационном периоде. Это — важнейший пункт хирургической деонтологии!

### ПОНЯТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТАЙНЫ

Врач должен четко осознавать, какой непоправимый вред может нанести разглашение истории болезни пациента делу всей его жизни, положению в обществе, социальному статусу. Несомненно, передавая кому-либо такие сведения, врач подрывает и свою репутацию. Исследование показало, что примерно 83% хирургов никогда не говорят с другими пациентами о заболеваниях; 17% иногда допускают такие беседы и даже упоминают фамилию больного, считая, что таким образом на конкретном примере хотят подтвердить необходимость тех или иных мер, принятых во время лечения [11].

### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТИКИ ПРОБЛЕМ, ИМЕЮЩИХ ПРЯМОЕ ОТНОШЕНИЕ К ХИРУРГИИ

Сегодня невозможно представить себе операцию без анестезии. В нашей стране вплоть до конца 80-х годов прошлого века обязанности реаниматолога и анестезиолога выполнял один человек. Разделение этих направлений, конечно, привело к значительному повышению уровня организации операции. Главная задача анестезиолога — это обеспечение безопасности больного во время операционного вмешательства. Применительно к деонтологии важнейшим аспектом работы анестезиолога является установление с больным доверительного контакта. Очень важен осознанный подход больного к выбору препарата, с помощью которого будет происходить обезболивание во время операции, поэтому он должен быть четко информирован о предложенном наркозе. Если больной не согласен с подобранным препаратом, необходимо предложить альтернативу, а также ознакомить пациента с возможными осложнениями после наркоза. Наибольшая важность и ответственность анестезиолога (а также часть этики этой профессии) заключаются в том, что этот врач делает все для соблюдения осторожности, правил безопасности, деликатности и этики в отношении больного, который находится в медикаментозном сне.

Основной задачей врача-реаниматолога является лечение состояний, которые влекут за собой нарушение жизненно важных функций организма. Этическая проблема наиболее остро стоит в этой профессии — именно реаниматолог решает, когда можно начинать реанимацию, когда ее стоит окон-

читать и допустимо ли это при конкретном состоянии сердца и мозговой деятельности. Здесь сложность заключается в ответственности, возлагаемой на врача, поскольку больной, как правило, не в состоянии принять решение. На помощь врачу приходит решение родственников и близких, а если случай особенно сложный — то консилиум врачей. Тяжелейшему психологическому, моральному испытанию подвергаются те врачи, которым приходится принимать решение о прекращении реанимации безнадежного больного, подписывая ему тем самым смертный приговор. Несложно догадаться, что работа реаниматологов и анестезиологов связана с высочайшим медико-юридическим риском. Именно к представителям этих профессий обращено больше всего исков по делам, заведенным на медиков. Уберечь врача от претензий пациента и его родственников поможет четкое соблюдение правовых и этических норм.

### ОБРАЗ ВРАЧА-ХИРУРГА

Испокон веков врач должен был быть наделен определенными, особыми качествами и, конечно, нельзя не выделить особо образ врача-хирурга. Еще в Древнем Риме Авл Корнелий Цельс писал по этому поводу: «Хирург должен быть человеком молодым или близко стоять к молодому возрасту, он должен иметь сильную, твердую, не знающую дрожи руку; и левая его рука должна быть так же готова к действию, как и правая...»; в XVIII–XIX веке значительно возрос уровень внимания к этике врачебной профессии [14–16].

Важно отметить такое незаменимое для врача качество, как самоотверженность. Можно бесконечно перечислять примеры такого поведения хирурга, когда он, рискуя собственным здоровьем и жизнью, спасает больного. Так, М.М. Дитерихс (1871–1936) писал «... нередко можно наблюдать, как хирург, поранивший себя случайно во время производства операции на септическом больном, что грозит ему самому в дальнейшем иногда тяжелой болезнью и почти всегда невыносимо острыми мучениями, операции не прекращает и, рискуя своим здоровьем, доводит начатую операцию до благополучного конца. И сколько раз было, что больной, на операции которого заразился хирург, шел за его гробом или присылал ему, еще не вполне оправившийся от операции, на гроб цветы... Так умер в Томске профессор Э.Г. Салищев, заразившийся при операции резекции ребра по поводу гнойного плеврита». Подобных примеров самоотверженности медиков бесконечное множество.

Однако есть и иные примеры. В наши дни, когда увеличился риск заражения во время операции гепатитом, вирусом иммунодефицита, венерическими заболеваниями, хирурги по всему миру стали отказываться от оказания медицинской помощи ВИЧ-положительным пациентам, отходя при этом от этических принципов медицины. Статистика показывает, что примерно в 1 случае из сотни порезов или уколов больного с такими заболеваниями происходит заражение медика. Тем не менее полное соблюдение техники безопасности снижает данный риск на 80%. Следует помнить, что отказ от проведения мер по оказанию медицинской помощи ВИЧ-положительным пациентам недопустим не только с этической, но и с профессиональной позиции деятельности врача-хирурга.

А есть и случаи неправильного понимания слова «самоотверженность». Это та ситуация, когда врач, заболевший вирусным гриппом, приходит и выполняет в больнице свою работу, но при этом он только вредит больным и коллегам [17, 18].

Интерес представляют результаты опроса, проведенного среди больных различных хирургических отделений клиник в Санкт-Петербурге. Каждому был задан вопрос об основных, на его взгляд, качествах врача-хирурга.

Условно объединив ответы в 3 группы, удалось прийти к определенным выводам. Первая группа ответивших характеризовала врача исключительно этическими качествами — такими как забота, внимательность, любовь к больным и своему делу, общительность, способность к состраданию (31%). Во 2-й группе больные придерживались мнения о том, что идеальный врач-хирург — тот, кто обладает глубочайшими знаниями в этой сфере и большим опытом, упоминалось такая метафора, как «золотые руки» (19%); 3-я группа, которая оказалась самой многочисленной, утверждала, что врач-хирург должен сочетать в себе все перечисленные качества [17–20].

Таким образом, одной из особенностей современной медицины является крайне быстрое изменение привычных условий работы врачей. Это, конечно, порождает все новые проблемы, которые касаются медицинской этики, морали и деонтологии. Врачи встречаются с нравственными вопросами и проблемами, которых не было у медиков в прошлые годы, и их диапазон будет только расти. Важно всегда находить пути наиболее этических и тактичных разрешений таких ситуаций.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература/Reference

1. Ильичев Л.Ф., Федосеев П.Н., Ковалев С.М. и др. *Философский энциклопедический словарь* / М.: Советская энциклопедия, 1983; 840 с. [Il'ichev L.F., Fedoseev P.N., Kovalev S.M. et al. *Filosofskii entsiklopedicheskii slovar'* / М.: Sovetskaya entsiklopediya, 1983; 840 s. (in Russ.).]
2. Ерохина, Л.Д. Гец Н.Ф., Грекова В.В. и др. *Медицинская этика и деонтология (часть III)* / Владивосток: Медицина ДВ, 2017; 229 с. [Erokhina L.D. Geets N.F., Grekova V.V. et al. *Meditinskaya etika i deontologiya (chast' III)* / Vladivostok: Meditsina DV, 2017; 229 s. (in Russ.).]
3. Белогурова В.А. *Культура речи медицинского работника. Учеб. пособ.* / М., 2010; 207 с. [Belogurova V.A. *Kul'tura rechi meditsinskogo rabotnika. Ucheb. posob.* / М., 2010; 207 s. (in Russ.).]
4. Петров Н.Н. *Вопросы хирургической деонтологии* / Л.: Типография им. Володарского, 1956; 163 с. [Petrov N.N. *Voprosy khirurgicheskoi deontologii* / L.: Tipografiya im. Volodarskogo, 1956; 163 s. (in Russ.).]
5. *Медицинская этика. Учеб. пособ. Пер. с англ. под ред. Ю.М. Лопухина, Б.Г. Юдина. 2-е изд., испр.* / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 400 с. [Meditinskaya etika. Ucheb. posob. Per. s ang. Pod red. Yu.M. Lopukhina, B.G. Yudina. 2-e izd., ispr. / М.: GEOTAR-Media, 2010; 400 s. (in Russ.).]
6. Пилипцевич Н.Н., Короед Е.А. *Врач первичного звена здравоохранения // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. — 2011; 1: 82–8* [Piliptsevich N.N., Koroyed E.A. *Primary care physician // Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhranieniya. — 2011; 1: 82–8* (in Russ.).]
7. Акопов В.И., Аكوпова Л.Л. *По поводу статьи Димова А.С. «Кризис деонтологии: методологические аспекты» // Клиническая медицина. — 2009; 11: 74–5* [Akovov V.I., Akopova L.L. *Po povodu stat'i Dimova A.S. «Krizis deontologii: metodologicheskie aspekty» // Klin. meditsina. — 2009; 11: 74–5* (in Russ.).]
8. Писарев Д.И. *Основные проблемы врачебной этики и медицинской деонтологии* / М., 1969; 192 с. [Pisarev D.I. *Osnovnyye problemy vrachebnoi etiki i meditsinskoi deontologii* / М., 1969; 192 s. (in Russ.).]
9. Лопатин П.В., Карташова О.В. *Биоэтика. Учебник* / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 272 с. [Lopatin P.V., Kartashova O.V. *Bioetika. Uchebnik* / М.: GEOTAR-Media, 2009; 272 s. (in Russ.).]
10. Кассирский И.Л. *О врачевании* / М., 1970, 270 с. [Kassirskii I.L. *O vrachevanii* / М., 1970, 270 s. (in Russ.).]
11. Лучкевич В.С., Микирчиган Г.Л. *Проблемы медицинской этики в хирургии* / СПб: СПбГМА, 2000; 377 с. [Luchkevich V.S., Mikirchigan G.L. *Problemy meditsinskoi etiki v khirurgii* / SPb: SPbGMA, 2000; 377 s. (in Russ.).]

12. Орлова Е.В. Культура профессионального общения врача: коммуникативно-компетентный подход / М.: ФОРУМ, 2012, 286 с. [Orlova E.V. Kul'tura professional'nogo obshcheniya vracha: kommunikativno-kompetentnostyi podkhod / М.: FORUM, 2012, 286 s. (in Russ.)].

13. Гиппократ. Этика и общая медицина. Письма: букинистическое издание / М.: Мир книги, 2010, 336 с. [Gippokrat. Etika i obshchaya meditsina. Pis'ma: bukinisticheskoe izdanie / М.: Mir knigi, 2010, 336 s. (in Russ.)].

14. Морозов Г.В., Царегородцев Г.И. Медицинская этика и деонтология / М.: Медицина, 1983, 272 с. [Morozov G.V., Tsaregorodtsev G.I. Meditsinskaya etika i deontologiya / М.: Meditsina, 1983, 272 s. (in Russ.)].

15. История и современные вопросы развития биоэтики медицины. Учебник. Ред. Балалыкин Д.А., Киселев А.С. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 144 с. [Istoriya i sovremennye voprosy razvitiya bioetiki meditsiny. Uchebnik. Red. Balalykin D.A., Kiselev A.S. / М.: GEOTAR-Media, 2012; 144 s. (in Russ.)].

16. Рассел Д. История этики / М.: Книга по требованию, 2012; 104 с. [Russel D. Istoriya etiki / М.: Kniga po trebovaniyu, 2012; 104 s. (in Russ.)].

17. Силуянова И.В. Моральные и гносеологические основания профессионального обязательства «Не навреди» // Мед. этика. – 2015; 3 (1): 64–7 [Siluyanova I.V. Moral and epistemological foundation of professional obligations «do no harm» // Med. etika. – 2015; 3 (1): 64–7 (in Russ.)].

18. Олехнович Л.С. Сестра и пациент: культура общения и поведения // Мед. знания. – 2010; 1: 2–3 [Olekhnovich L.S. Sestra i patsient: kul'tura obshcheniya i povedeniya // Med. znaniya. – 2010; 1: 2–3 (in Russ.)].

19. Кэмпбелл А., Джиллетт Г., Джонс Г. Медицинская этика / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 400 с. [Kempbell A., Dzhilllett G., Dzhons G. Meditsinskaya etika / М.: GEOTAR-Media, 2010; 400 s. (in Russ.)].

20. Медицинское право и этика / М.: Грантъ, 2009; 192 с. [Meditsinskoe pravo i etika / М.: Grant, 2009; 192 s. (in Russ.)].

#### ON MEDICAL ETHICS AND DEONTOLOGY IN SURGERY

**A. Yarmilko; V. Shilnikov, MD; A. Denisov, Candidate of Medical Sciences; A. Baiborodov; Yu. Takmakova; M. Vishneva**

*R.R. Vreden Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg*

*The paper deals with the selected issues of ethics and deontology in medicine, in surgery at all stages of the surgeon's activities in particular. A brief historical outline of the development of the concepts under discussion is given using the examples of famous research scientists. Various interaction models are considered; the concepts of medical secrecy and a medical error are disclosed; the term of iatrogenism is explored; the need for scientific activity of surgical departments is proven. The dominant aspects of the behavior of physicians in giving information to their patients when the latter are detected to have life-threatening diseases are identified. The model of interaction between the surgeon and the patient is elucidated in detail and a way out of extremely difficult situations is proposed. Important aspects of preoperative preparation and direct application of anesthesia during surgery are considered. The concepts of «anesthesiologist» and «resuscitator» are logically separated and the importance of the functions of each of these two different specialists is shown. The complex ethical and moral aspects of treating the patients posing a danger to the surgeon himself/herself, in particular HIV-infected patients, are considered; the inevitability of providing assistance to such patients is defined. Emphasis is laid on the importance of the problem of medical ethics since this concept has been introduced, by taking into account the rapid development of medicine, that of surgery in particular.*

**Key words:** ethics, deontology, surgeon, surgery, quality.

**For citation:** Yarmilko A., Shilnikov V., Denisov A. et al. On medical ethics and deontology in surgery // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 7–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-02>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>

## Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции

**И. Авдеева**, кандидат медицинских наук,

**Н. Бурко**, кандидат медицинских наук,

**О. Квасова,**

**Т. Арясова**

Пензенский государственный университет

**E-mail:** eliseeva.iv1@gmail.com

*Подробно изложена концепция раннего сосудистого старения, освещены различия патофизиологических структурно-функциональных изменений артерий при старении в рамках естественной инволюции организма и ускорении данного процесса. Указана роль внутриутробно заложенной программы, усугубляющей впоследствии влияние экзогенных факторов риска сосудистого старения. Проанализированы факторы и заболевания, ускоряющие развитие процесса старения. Большое внимание уделено существующим возможностям влияния на раннее сосудистое старение, обозначены направления, которые потенциально могут оказаться перспективными при дальнейшем изучении.*

**Ключевые слова:** раннее сосудистое старение, факторы риска, артериальная ригидность, атеросклероз.

**Для цитирования:** Авдеева И., Бурко Н., Квасова О. и др. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции // *Врач.* – 2019; 30 (12): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>

В течение нескольких десятилетий создаются концепции надозологических состояний, которые призваны объяснить повышенный кардиоваскулярный риск у отдельных групп пациентов с кластером определенных факторов риска. В 1988 г. G. Reaven [1] выдвинул гипотезу о взаимосвязи резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии и ИБС, назвав это патофизиологическое единство «синдром X» (более известное нам как метаболический синдром).

Сравнительно недавно была разработана теория раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA), составными компонентами которого являются, по мнению авторов, атеросклероз, артериосклероз, дисфункция эндотелия, нарушение метаболизма углеводов и воспаление [2]. Данный синдром заслуживает самого пристального внимания, поскольку многим клиницистам знакомо несоответствие паспортного возраста и патологической ригидности артерий. Особенно это очевидно у молодых людей с АГ и не отмечается среди пациентов более старшей возрастной группы. Наконец, самое главное, изменения при EVA не тождественны таковым при естественной биологической инволюции.

Артерии проходят определенную последовательность структурных изменений, связанных со старением [3]. Кроме того, с возрастом увеличивается длительность воздействия повреждающих факторов и угнетаются механизмы восстановления, что ведет к кумулятивному повреждению артерий и ускоряет развитие атеросклероза [4]. Широко известны основные факторы сердечно-сосудистого риска: АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, курение. При этом авторы концепции EVA считают, что риск кардиоваскулярных заболеваний определяется еще и внутриутробно заложенной программой, которая часто сопровождается вовлечением новых факторов, возникающих при жизни человека. Еще до возникновения клинически значимого атеросклероза, начинающегося с накопления в сосудистой интима липопротеидов, развивается дегенерация эластических волокон и происходит накопление коллагена в матрице, что свидетельствует об артериосклеротическом процессе [5].

Настоящая работа посвящена обсуждению основных возрастных изменений сосудов (в рамках естественного и раннего старения), а также современным возможностям медикаментозного влияния на EVA.

### СТАРЕНИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ

С возрастом артерии эластического типа расширяются и становятся более ригидными, особенно восходящий отдел аорты [6]. Интима артерий гиперплазируется, возрастает нагрузка на матрицу, которая в большей степени страдает от этих изменений, что можно объяснить с помощью простого механистического подхода: существует эффект усталости от колебаний АД во время сердечного цикла в зависимости от нагрузки на несущий эластиновый компонент, а это, в свою очередь, способствует постепенному ремоделированию матрицы. После 30–40 лет нагрузки растяжением и давлением эластические волокна постепенно заменяются более жесткими коллагеновыми [7]. Параллельно этому нарушается организация упругих эластических слоев и их структурно-функциональное отношение к гладкомышечным клеткам [3, 6, 8].

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (маркер артериальной жесткости, который позволяет количественно оценить старение) увеличивается по меньшей мере вдвое в период от 20 до 80 лет, что несопоставимо с плечевым пульсовым давлением из-за феномена амплификации, поскольку на уровне периферических артерий больше бифуркаций, которые служат точками отражения волн. Эти отраженные волны наслаиваются на проходящую пульсовую волну, что ведет к возрастанию ее амплитуды на периферии и более высокому уровню периферического АД по сравнению с центральным [4–6]. Количественный прирост АД за счет раннего появления волны отражения характеризуется индексом аугментации (прироста), определяемым как разница между 2-м и 1-м систолическими пиками, выраженная в процентах, по отношению к пульсовому АД в аорте [9, 10]. Основными результатами артериосклероза матрицы являются увеличение ригидности и влияние отраженной волны, в итоге закономерно возрастает уровень систолического АД и создаются предпосылки для развития изолированной систолической гипертензии [8].

### ФАКТОРЫ, УСКОРЯЮЩИЕ ПРОЦЕСС СТАРЕНИЯ

Охарактеризовав ключевые элементы процесса старения, необходимо разграничить артериальные функции, которые ожидаемо ухудшаются из-за физиологического

процесса старения, и изменения артериальной стенки, выходящие за рамки биологически-хронологического равновесия. Принципиально важно признать наличие патологически влияющих, приводящих к ухудшению артериальной функции и усугубляющих естественные процессы старения. Их воздействие ускоряет артериосклеротические изменения артериальной стенки, а также ухудшает ее биохимические и метаболические функции, увеличивая риск развития сосудистых катастроф. Таково влияние как традиционных факторов риска (АГ, СД, дислипидемия, курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний), так и нетрадиционных (хроническая болезнь почек, воспаление, ревматоидный артрит и системная склеродермия, генетическое и эмбриональное программирование, биология теломера, оксидативный стресс, солезависимость). Остановимся на наиболее распространенных из них.

**Артериальная гипертензия.** При повышении АД происходит ускорение возрастных инволюционных изменений в самой сосудистой стенке, ее ремоделирование и формирование атеросклеротических бляшек. Постоянно повышенное давление приводит к увеличению числа коллагеновых волокон в аорте, способствует гипертрофии гладкомышечных клеток в артериях мышечного типа, индуцирует ремоделирование сосудов и разреженность капилляров [8, 11], формируя самоподдерживающийся «порочный круг» [12]. Процесс старения затрагивает сердечно-сосудистую систему в большей степени при АГ, чем при нормальном АД. С возрастом у больных АГ происходит более выраженное уменьшение сосудистой податливости, а также увеличение периферического сосудистого сопротивления [13]. В результате у этих пациентов происходит более раннее развитие атеросклероза, ишемии миокарда, инсульта, хронической почечной недостаточности.

**Сахарный диабет.** Раннее появление ригидности крупных артерий и снижение способности к вазодилатации периферических артерий мышечного типа являются важными особенностями пациентов с СД, у которых отмечаются более высокая СРПВ, каротидная жесткость и индекс аугментации, чем в контрольных группах [14]. Эти изменения регистрируются вследствие осаждения большого количества конечных продуктов гликации (Advanced Glycation End – AGE) в артериальной стенке и инсулинорезистентности. У пациентов, страдающих СД, в несколько раз повышен риск инсульта, инфаркта миокарда и перемежающейся хромоты, чаще встречаются ранние признаки атеросклероза, повышена инфильтрация бляшки макрофагами и Т-клетками [15].

**Курение** вызывает вазорегуляторную дисфункцию, усиление воспаления (увеличение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов), способствует развитию проатерогенного липидного профиля. Несмотря на то, что клинические проявления атеросклероза могут отмечаться только после нескольких лет, негативные их воздействия на сосудистую стенку реализуются раньше. Курение вызывает раннее начало атеросклероза, что также влияет на морфологию бляшек [16]. У курильщиков не только больше бляшек, чем у некурящих, но и более сложен характер артериального поражения [15].

**Дислипидемия и эндотелиальная дисфункция.** Дислипидемия связана с увеличением жесткости артерий, центрального аортального давления и индекса аугментации, что опосредуется через эндотелиальную дисфункцию и сниженную продукцию оксида азота (NO) [15, 17]. В ряде исследований демонстрировалась связь между уровнями

общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с риском развития макрососудистых катастроф в популяции в целом и у пациентов с СД типа 2 в частности [15, 18]. Доказано аддитивное влияние гиперхолестеринемии на тяжесть АГ и, соответственно, величину риска сердечно-сосудистой смерти в популяции [15]. Вероятнее всего, потеря нормальной эндотелиальной функции является ключевым событием в начале атеросклеротического процесса. Старение запускает множество функциональных изменений в эндотелии и индуцирует переход от защитного и антиатеросклеротического фенотипа к проатеросклеротическому [19].

Ухудшение функции эндотелия с возрастом было продемонстрировано на моделях животных и в клинических исследованиях более 20 лет назад. Предложен ряд патофизиологических механизмов, объясняющих возрастное ухудшение функции эндотелия [15]: снижение биодоступности NO; ухудшение активности эндотелиальной синтазы NO (eNOS); нарастание производства супероксида и окислительный стресс; эндотелиальное старение и пониженная способность к репликации эндотелиальных клеток-предшественников (Endothelial Progenitor Cells – EPC); активация воспалительных белков; ускоренное высвобождение сосудосуживающих веществ.

#### СУЩЕСТВУЮЩИЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ НА EVA

В настоящее время существует достаточно препаратов, которые с учетом механизма их действия потенциально могут оказать существенное влияние на EVA. Так, статины традиционно рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии лечения при повышенном уровне ЛПНП. Крупномасштабные рандомизированные клинические исследования продемонстрировали клиническую пользу статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Также было продемонстрировано положительное воздействие статинов на сосудистое дерево, помимо их гиполипидемических свойств (таких как уменьшение жесткости артерий, улучшение функции эндотелия, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшение воспаления). Высокие дозы аторвастатина снижали жесткость сонной артерии, о чем свидетельствуют повышение коэффициентов растяжимости и податливости по данным исследования ATHEROMA, где пациентам с гиперлипидемией проводили магнитно-резонансную томографию с контрастированием сонной артерии и аппланационную тонометрию исходно и спустя 12 нед после рандомизации [20]. Однако клинические исследования, в которых изучалось потенциальное влияние статинов на СРПВ и интенсивность отраженной волны, дали противоречивые результаты [15]. Статины снижали СРПВ в разных сегментах артериального дерева в большинстве исследований, но в некоторых не было показано какого-либо их влияния.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, являющаяся одним из ключевых факторов повышения артериальной жесткости, представляется весьма перспективной целью терапевтического вмешательства. В настоящее время широко обсуждаются преимущества ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые предупреждают деградацию брадикинина, стимулирующего синтез NO эндотелием. В результате реализуются не только антигипертензивный, но также антипролиферативный и ангиопротективный эффекты, что представляет несомненный интерес в контексте

обсуждения EVA [5, 21, 22]. Весьма перспективным представляется создание комбинированных лекарственных препаратов, направленных на двойное ингибирование вазопептидаз, поскольку, кроме хорошо изученного АПФ, существуют 2 металлопротеиназы, содержащие цинк (неприлизин и эндотелинпревращающий фермент), которые также могут являться целями терапии [23].

Поскольку NO обладает выраженной вазодилатирующей активностью, интересны антигипертензивные свойства его источников. Применение органических нитратов при АГ лимитировано короткой продолжительностью их действия, а также рядом побочных эффектов. Тем не менее наличие ранних исследований, показавших эффективность изосорбида динитрата у пожилых пациентов с изолированной систолической гипертензией, привело к разработкам новых соединений, призванных увеличить количество NO в организме (фармакодинамические гибриды лозартана и телмисартана, высвобождающие NO, нитропроизводные непептидные ингибиторы ренина и др.) [24].

Как уже было описано ранее, AGE также принимают участие в возрастном ремоделировании артерий. Коллагеновые волокна и другие структурные белки с длительным периодом полураспада подвергаются неферментативному гликированию, вызванному реакцией Майяра [25]. Эти поперечные связи сжимают коллагеновые волокна вместе с прочными соединениями, ограничивают скольжение и развертывание волокон во время растяжения и приводят к повышенной жесткости как крупных артерий, так и левого желудочка [15]. Исходя из этого, блокаторы AGE перспективны для применения не только у пациентов с СД, но и, например, при изолированной систолической гипертензии, которая является основным гемодинамическим последствием возросшей жесткости крупных артерий, в частности аорты.

Изучение феномена раннего сосудистого старения представляет собой перспективное направление современной кардиологии. Понимание механизмов ускоренного старения и его своевременное выявление позволят клиницистам эффективнее лечить пациентов из групп повышенного риска, снижая тем самым вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф, инвалидизацию и смертность.

\* \* \*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Литература/Reference

1. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. – 1988; 37 (12): 1595–607. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.
2. Nilsson P., Lurbe E., Laurent S. The early life origins of vascular aging and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *J. Hypertens.* – 2008; 26 (6): 1049–57. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e.
3. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk // *J. Hypertens.* – 2012; 30: S3–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328353e501.
4. Chantler P., Lakatta E. Arterial-ventricular coupling with aging and disease // *Front Physiol.* – 2012; 3 (90): 1–12. DOI: 10.3389/fphys.2012.00090.
5. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // *Артериальная гипертензия*. – 2017; 23 (2): 160–71 [Troitskaya E.A., Velmakin S.V., Kobalava Z.D. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment // *Arterial'naya Gipertenziya*. – 2017; 23 (2): 160–71 (in Russ.)]. DOI: 10.18705/1607-419x-2017-23-2-160-171.
6. O'Rourke M. Arterial aging: pathophysiological principles // *Vasc. Med.* – 2007; 12 (4): 329–41. DOI: 10.1177/1358863X07083392.

7. Spartano N., Augustine J., Lefferts W. et al. Arterial stiffness as a noninvasive tissue biomarker of cardiac target organ damage // *Current Biomarker Findings*. – 2014; 2014 (4): 23–34. DOI: 10.2147/CBF.S38738.

8. Hashimoto J., Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009; 3 (5): 367–78. DOI: 10.1177/1753944709338942.

9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009, 864 с. [Kobalava Zh.D. Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial'naya gipertoniya. Klyuchi k diagnostike i lecheniyu / M.: GEOTAR-Media; 2009, 864 s. (in Russ.).]

10. Zahner G., Gruendl M., Spaulding K. et al. The association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry // *J. Vasc Surg.* – 2017; 66 (5): 1518–26. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.06.068.

11. Muiresan M., Salvetti M., Rizzoni D. et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2013; 61 (1): 130–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00006.

12. Laurent S., Briet M., Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension // *Hypertension*. – 2009; 54 (2): 388–92. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133116.

13. de Rezende Mikael L., de Paiva A., Gomes M. et al. Vascular aging and arterial stiffness // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2017; 109 (3): 253–8. DOI: 10.5935/abc.20170091.

14. Cruickshank K., Riste L., Anderson S. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? // *Circulation*. – 2002; 106 (16): 2085–90. DOI: 10.1161/01.CIR.0000033824.02722.

15. Nilsson P., Olsen M., Laurent S. Early vascular aging (EVA). New directions in cardiovascular protection / Elsevier Inc., 2015; 376 p.

16. Dratva J., Probst-Hensch N., Schmidt-Trucksäss A. et al. Atherogenesis in youth – early consequence of adolescent smoking // *Atherosclerosis*. – 2013; 230 (2): 304–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.004.

17. Chung J., Lee Y., Kim J. et al. Reference Values for the Augmentation Index and Pulse Pressure in Apparently Healthy Korean Subjects // *Korean. Circ. J.* – 2010; 40: 165–71. DOI: 10.4070 / kcj.2010.40.4.165.

18. Borghi C., Dormi A., D'Addato S. et al. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart // *J. Hypertens.* – 2004; 22 (9): 1707–16. DOI: 10.1097/00004872-200409000-0001.

19. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции и синдрома инсулинорезистентности у больных подагрой с артериальной гипертензией // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2013; 9 (5): 482–7 [Kushnarenko N.N., Govorin A.V. Clinical importance of endothelial dysfunction and insulin resistance syndrome in patients with gout associated with arterial hypertension // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2013; 9 (5): 482–7 (in Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-5.

20. Sadat U., Howarth S., Usman A. et al. Effect of low- and high-dose atorvastatin on carotid artery distensibility using carotid magnetic resonance imaging – a post-hoc sub group analysis of ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects On Reduction Of Macrophage Activity) Study // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2013; 20 (1): 46–56. DOI: 10.5551/jat.12633.

21. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Мерай И.А. и др. Влияние сакубитрил / валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2017; 13 (3): 370–7 [Kobalava Z.D., Villevalde S.V., Meray I.A. et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Natriuresis, Diuresis and Blood Pressure in Hypertensive Patients // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2017; 13 (3): 370–7 (in Russ.).] <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-370-377>.

22. Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2016; 3: 2–10 [Карпов Ю.А. Как предупредить раннее сосудистое старение у пациентов с артериальной гипертензией? // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2016; 3: 2–10 (in Russ.).]

23. Azevedo A., Prado A., Antonio R. et al. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2014; 115: 301–14. DOI: 10.1111/bcpt.12282.

24. Oliver J., Dear J., Webb D. Clinical potential of combined organic nitrate and phosphodiesterase type 5 inhibitor in treatment-resistant hypertension // *Hypertension*. – 2010; 56 (1): 62–7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147686.

25. Stróżecki P., Kurowski R., Flisiński M. et al. Advanced glycation end products and arterial stiffness in patients with diabetic nephropathy and patients with chronic kidney disease without diabetes // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2013; 123 (11): 609–16.

#### EARLY VASCULAR AGING: PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF DRUG CORRECTION

*I. Avdeeva*, Candidate of Medical Sciences; *N. Burko*, Candidate of Medical Sciences; *O. Kvasova*; *T. Aryasova*  
Penza State University

*The paper describes in detail the concept of early vascular aging and deals with differences in the pathophysiological structural and functional changes in the arteries with aging as part of the body's natural involution and with acceleration of this process. It shows the role of the prenatally incorporated program that subsequently exacerbates the influence of exogenous risk factors. The factors and diseases that accelerate the aging process are analyzed. Much attention is paid to the existing possibilities of influencing early vascular aging; the areas that can be potentially promising for further investigation are denoted.*

**Key words:** early vascular aging, risk factors, arterial stiffness, atherosclerosis.

**For citation:** Avdeeva I., Burko N., Kvasova O. et al. Early vascular aging: pathogenesis and possibilities of drug correction // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 10–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>



РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА.  
ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ

## Научно-практическая конференция «РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ»

20 января 2020 г.

Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Оргкомитет: Тел.: (495) 617-36-43; (495) 617-36-44;  
Факс: (495) 617-36-79; E-mail: [expokomitet@gmail.com](mailto:expokomitet@gmail.com)

Регистрация на сайте [www.expodata.info](http://www.expodata.info)



<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-04>

## Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда

**Э. Харисова,**

**А. Галявич,** доктор медицинских наук,

**З. Галеева,** кандидат медицинских наук,

**Л. Балеева,** кандидат медицинских наук

Казанский государственный медицинский университет

**E-mail:** cardiorean@mail.ru

*Имеющиеся данные о взаимосвязи пола и возраста с отдаленным прогнозом у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) противоречивы. Исследование, проведенное у больных (n=606) среднего и пожилого возраста, которым после инфаркта миокарда было проведено стентирование, позволило предложить новую шкалу для оценки выживаемости в отдаленном периоде после перенесенного ИМпST.*

**Ключевые слова:** кардиология, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, пол, возраст.

**Для цитирования:** Харисова Э., Галявич А., Галеева З. и др. Оценка отдаленного прогноза после инфаркта миокарда // Врач. – 2019; 30 (12): 14–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-04>

По данным Российского статистического ежегодника, в 2017 г. заболеваемость при патологии системы кровообращения оставалась высокой и составила 4706 случаев, а смертность – 587,6 случаев на 100 тыс. [1]. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается одной из лидирующих причин инвалидизации и смертности населения [2]. После перенесенного ИМ встает вопрос об оценке прогноза у пациентов. Существующие шкалы оценивают вероятность госпитальной (РЕКОРД); 30-дневной, полу- или годовой смертности (GRACE, TIMI 2). Шкала GRACE учитывает уровень креатинина и маркеры поражения миокарда, а TIMI 2 нацелена на пациентов после тромболитической терапии. В исследование РЕКОРД, на основании которого была создана шкала, включали пациентов после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без его подъема.

Созданная нами новая шкала позволяет оценить прогноз у пациентов среднего и пожилого возраста, которым было проведено стентирование (выживаемость в отдаленном периоде после перенесенного ИМпST), с использованием доступных параметров из истории болезни, не прибегая к дорогостоящим методам исследования.

Целью проведенного исследования была оценка прогноза у пациентов с ИМпST среднего и пожилого возраста, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Задачи исследования: оценить течение ИМпST на госпитальном этапе у пациентов среднего и пожилого возраста; определить выживаемость и отдаленные исходы у пациентов с ИМпST среднего и пожилого возраста, разработать новую шкалу оценки выживаемости у пациентов среднего и пожилого воз-

раста в отдаленном периоде после перенесенного ИМпST и проведенного стентирования.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 606 пациентов среднего и пожилого возраста с диагнозом ИМпST в возрасте от 45 до 75 лет, которым проведено ЧКВ со стентированием инфарктсвязанной артерии.

Анализировали следующие параметры при поступлении в стационар: возраст, пол, время от начала болей до поступления в стационар (время боль-дверь) и до проведения ЧКВ (боль-баллон), наличие кардиогенного шока, фибрилляции желудочков (ФЖ), сахарного диабета типа 2 (СД2), уровень глюкозы, показатели липидограммы: общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицериды (ТГ); степень стеноза коронарных артерий, число дней госпитализации. Фиксировали следующие конечные точки: повторные сосудистые события – ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА; смерть от всех причин. Учитывали прием препаратов с антиаритмическим эффектом. Период наблюдения пациентов составил в среднем 2360,5 дня (от 2057,3 до 2609,2 дня, т.е. около 6,4 года).

Статистический анализ проводили с использованием теста Колмогорова–Смирнова ( $K\alpha < 0,01$ ). Для анализа были взяты медианные значения с межквартильным размахом – Me [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Статистическую значимость различий проверяли с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки корреляции использовали анализ Спирмена. Прогноз у пациентов рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса (отношение шансов – ОШ; 95% доверительный интервал – ДИ). Оценку скрининговых показателей летальных исходов проводили с помощью ROC-анализа. Уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных мужчин было 438 (72,3%), женщин – 168 (27,7%). В период долгосрочного наблюдения повторные сосудистые события произошли у 83 (13,7%) пациентов, в том числе повторный ИМ – у 54 (8,9%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 17 (2,8%), нестабильная стенокардия – у 11 (1,8%), развитие ТЭЛА – у 1 (0,2%). В период стационарного наблюдения развились кардиогенный шок – у 64 (10,6%), ФЖ – у 34 (5,6%). СД2 страдали 120 (19,9%) обследованных, стрессовая гипергликемия зафиксирована у 55 (9,1%), антиаритмические препараты принимали 17 (2,8%). Смерть от всех причин составила 24 (4%). Время боль-баллон  $> 6$  ч было зарегистрировано у 176 (29,7%) пациентов, кардиогенный шок при 1-м поступлении – у 60 (10,1%); стент в левой коронарной артерии (ЛКА) установлен 333 (55%) пациентам, в правой коронарной артерии (ПКА) – 260 (42,9%), в обе коронарные артерии – 13 (2,1%) (табл. 1).

При поступлении выявлены следующие статистически значимые ( $p < 0,05$ ) гендерные различия: по возрасту (женщины старше – 65,9 [55,9; 71,8] года, против 57,4 [52,2; 62,9] года по сравнению с мужчинами); у женщин задержка по времени боль-дверь была больше в среднем на 60 мин, время боль-баллон – на 49 мин. У пациенток женского пола по сравнению с мужчинами были выше следующие показатели: уровень глюкозы – 7,4 (6,2; 9,1) против 8,9 (7,5; 11,6) ммоль/л, ОХ – 6,01 (5,1; 6,8) против 5,45 (4,7; 6,3) ммоль/л,

ХС ЛПНП – 4,01 (3,3; 4,7) против 3,6 (2,9; 4,3) ммоль/л; СД2 чаще страдали женщины – 64 (38,1%) из 168 пациенток, чем мужчины – 55 (12,4%) из 441 пациента.

Такие различия могли быть связаны с недооценкой состояния, малосимптомным течением ИМ на фоне возрастных особенностей и наличием СД2 в анамнезе. По остальным параметрам (повторные сосудистые события, перенесенный кардиогенный шок или ФЖ) статистически значимых различий не выявлено.

Анализ проводили в 2 группах пациентов: 1-я группа – с ИМ передней стенки (n=275), 2-я – нижней стенки левого желудочка (ЛЖ) (n=302). В связи с малой численностью выборки пациентов с ИМпST боковой, верхушечной, задней стенок ЛЖ и циркулярным ИМ (всего 29 пациентов) статистический анализ в этих группах не проводился.

Были выявлены следующие особенности (табл. 2).

Пациенты (n=121) с однососудистым поражением ПНА при переднем ИМ были моложе на 11 лет, чем с многососудистым – 55,8 [51,6; 63,4] года против 62,7 [56,6; 66,8] года (p=0,61). Пациенты с гемодинамически незначимым стенозом в 1 из 3 (ПНА, ОВ или ЛКА) артерий (n=2) и без стеноза коронарных артерий (n=1) были исключены из анализа.

Подробная характеристика пациентов с поражением нижней стенки ЛЖ (n=302) приведена в табл. 2. Нужно отметить, что только у 94 (31,1%) пациентов из 302 в возрасте 45–75 лет было выявлено 3-сосудистое поражение: наряду с поражением ПКА – 100 (90; 100)%, отмечен стеноз >50% как в ПНА, так и в ОА (соответственно  $\gamma=0,37$  и  $\gamma=0,2$ ; p=0,55).

Возможно, более высокая частота многососудистого поражения (31,1% против 24,3% у пациентов с нижним ИМ) была связана с тем, что в данной группе больных СД2 было больше (соответственно 21,2 и 18,5%), чем при переднем ИМ (14,3%). Также у пациентов с многососудистым поражением и ИМ нижней стенки был более высокий индекс массы тела (ИМТ) – 30 кг/м<sup>2</sup> (27,4; 33,8), чем в других подгруппах (табл. 3).

Прогностически значимыми критериями у пациентов с передним ИМ были кардиогенный шок (ОШ – 2,8 [95% ДИ – 0,62–12,80]; p=0,18), мужской пол (ОШ – 1,37 [95% ДИ – 0,37–4,90]; p=0,63), повторные сосудистые события (ОШ – 2,2 [95% ДИ – 0,47–10,30]; p=0,32). У пациентов с нижним ИМ прогностическими критериями были стеноз ПКА >87,2% (ОШ – 1,8 [95% ДИ – 0,6–5,4]; p=0,3), повторные госпитализации по поводу ИМ (ОШ – 2,1 [95% ДИ – 0,26–17,03]; p=0,48).

Далее анализ вновь проводили в общей группе; 606 пациентов были распределены на 2 группы – со стентированием в бассейне ЛКА и ПКА. Из анализа были исключены пациенты (n=13), которым проводилось стентирование в 2 коронарных артериях. Число летальных исходов в 1-й группе составило 17 (5,1%), во 2-й – 7 (2,7%).

Среди пациентов, которым был установлен стент в ЛКА (n=333), у 3 мужчин был стеноз <50%; у остальных 330 пациентов стеноз был >50%; при этом женщины составили 91 (27,6%), мужчины – 239 (72,4%) обследованных.

Из 3 мужчин в возрасте 53,1 [51,4; 59,9] года с передним ИМ и стенозом <50% в ЛКА больных СД2 не было, у 1 человека случился кардиогенный шок.

Среди пациентов со стенозом >50% в ЛКА (возраст – 60,2 [53,04; 65,9] года) страдавших СД2 было 62 (19%), кардиогенный шок произошел у 24 (7,3%) обследованных, повторные сосудистые события случились у 51 (15,3%) пациента. На фоне стеноза ЛКА у 52 (16%) пациентов был зарегистрирован ИМ нижней стенки ЛЖ. В этой группе чаще встречались мужчины (71,2%) в возрасте 57,5 [51,7; 63] года, больные с повышенным уровнем глюкозы при поступлении – 7,8 [6,1; 8,8] ммоль/л и уровнем ХС ЛПНП – 3,2 [2,7; 3,7] ммоль/л, с гемодинамически значимым поражением ОА и ее дистальных отделов – 51 (98,1%).

Таблица 1  
Анализ показателей у обследованных ИМпST;  
Me [25-75%] (n=606)

Показатель	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
Возраст, годы	59,6 [53,3; 65,9]
Время боль-дверь, мин:	
женщины	200,0 [121,3; 340,0]
мужчины	240 [140; 397]
мужчины	180 [120; 326]
Время боль-баллон, мин:	
женщины	280 [187,5; 450]
мужчины	309 [208,8; 513,5]
мужчины	260 [180; 435]
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	7,8 [6,3; 9,7]
ОХ при 1-м поступлении, ммоль/л	5,6 [4,86; 6,4]
ХС ЛПНП	3,7 [3; 4,4]
ТГ	1,3 [0,86; 2,06]
ХС ЛПВП	1,1 [0,91; 1,37]
Продолжительность лечения при 1-й госпитализации, дни	8,0 [8,0; 12,0]
Стеноз:	
ПКА	75,0 [30,0; 100,0]
ЛКА	95,0 [75,0; 100,0]
ОА	50,0 [0; 80,0]
ПНА	80,0 [50,0; 100,0]

**Примечание.** Время боль-дверь – число минут от начала болей до поступления в стационар; время боль-баллон – число минут от начала болей до ЧКВ; ОА – огибающая артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия.

Таблица 2  
Гемодинамически значимый стеноз (>50%) коронарных артерий; n (%)

Показатель	Поражение		
	1-сосудистое	2-сосудистое	3-сосудистое
Нижний ИМпST – 302 (100%)			
Число больных	93 (30,8)	115 (38,1)	94 (31,1)
Пораженные артерии	ПКА (n=76) ОА (n=17)	ПКА + ПНА (n=55) ПКА + ОА (n=51) ПНА + ОА (n=9)	ПКА + ПНА + ОА (n=94)
Передний ИМпST – 272 (100%)*			
Число больных	125 (45,9)	81 (29,8)	66 (24,3)
Поражение артерий	ПНА (n=121) ОВ (n=2) ПКА (n=2)	ПНА + ОВ (n=41) ПНА + ПКА (n=39) ПКА + ОВ (n=1)	ПНА + ОВ + ПКА (n=66)

**Примечание.** \* – 3 человека исключены из анализа с учетом 1-сосудистого стеноза <50%.

В группе со стенозом в ПКА пациенты были распределены следующим образом: при стенозе <50% – 1 женщина и 5 мужчин; >50% – 73 (28,1%) женщины и 181 (69,6%) мужчины.

Из 6 пациентов со стенозом в ПКА и стенозом <50% (возраст – 64,03 [55,5; 71,1] года) кардиогенный шок случился у 3; больных СД2 не зафиксировано и лишь у 2 обследованных был повторный ИМ.

Среди пациентов со стенозом >50% (59,2 [53,6; 65,3] года) в ПКА кардиогенный шок был у 31 (11,9%), СД2 страдали 56 (22,1%), повторные сосудистые события наблюдались у 30 (11,5%) пациентов. Подробная характеристика обследованных представлена в табл. 4.

В группе со стенозом ПКА >50% высокий уровень смертности ассоциировался с гипергликемией (>7,9 ммоль/л;  $r=0,13$ ;  $p<0,05$ ) при поступлении.

Далее оценка выживаемости производилась только в группе со стенозом ЛКА >50%. Прогностически значимыми критериями были ФЖ при поступлении (ОШ – 4,7 [95% ДИ – 1,07–21,1];  $p=0,04$ ), кардиогенный шок (ОШ – 3,2 [95% ДИ – 0,9–11,1];  $p=0,07$ ). Такие критерии как женский пол, наличие повторных сосудистых событий, гипергликемии, оказывали влияние на прогноз, однако связь была статистически недостоверной.

При создании собственной прогностической шкалы для оценки выживаемости у пациентов среднего и пожилого возраста после стентирования в отдаленном периоде ИМпСТ нами были использованы следующие параметры: пол, кардиогенный шок и ФЖ, отмеченная при 1-м поступлении; стентирование в бассейне ЛКА, наличие повторных сосудистых событий в период наблюдения, СД2, прием антиаритмических препаратов. В соответствии с ранее полученными результатами при регрессионном анализе Кокса были присвоены баллы каждому анализируемому параметру: мужской пол – 1,5 балла, повторная госпитализация с любой формой ИМ – 2,8 балла, наличие ФЖ и кардиогенный шок – по 2 балла, стент в бассейне ЛКА – 1,5 балла, наличие СД2 – 1,6 балла, прием антиаритмических препаратов – 2,8 балла. Сумма >3 баллов связана с увеличением риска летальных исходов в 1,4 раза (ОШ – 1,5 [95% ДИ – 1,1–1,9];  $p<0,01$ ).

С помощью ROC-анализа мы сравнили имеющиеся прогностические шкалы, оценивающие риск летальных исходов у пациентов с ИМ (GRACE, TIMI 2, РЕКОРД) с новой шкалой, направленной на оценку прогноза у пациентов среднего и пожилого возраста после стентирования в отдаленном периоде ИМпСТ. В новой шкале в качестве предикторов плохого прогноза учитываются такие параметры, как женский пол, ИМ нижней стенки ЛЖ. По результатам ROC-анализа новая шкала сопоставима по чувствительности и специфичности с имеющимися (табл. 5).

Результаты нашего исследования перекликаются с данными известных регистров – VIENNA STEMI, РЕКОРД, VIRGO. Как и в них, нами были выявлены значимые возрастные и гендерные различия в течении ИМпСТ и долгосрочном прогнозе у пациентов после перенесенного ИМпСТ [3–5]. Пациенты женского пола были старше, чаще страдали СД2, позже поступали в стационар и, соответственно, время до проведения стентирования у них возрастало. В метаанализе N. Sorensen и соавт. [6] не было выявлено статистически достоверного гендерного влияния на прогноз у пациентов. По данным A. Gupta и соавт. [7], женский пол являлся независимым предиктором задержки в лечении, что сохранялось, несмотря на коррекцию по социальному положению и симптомам.

Мы оценивали риск летальных исходов у пациентов с ИМ различной локализации. В

Сравнительные характеристики клинического течения ИМпСТ у пациентов при 1-м поступлении Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Таблица 3

Показатель	Передний ИМпСТ (n=275)	Нижний ИМпСТ (n=302)	p
Возраст, годы	59,7 [53,0; 65,5]	59 [54; 66]	0,29
Время боль-дверь, мин	190 [122,5; 337,5]	205 [125; 340]	0,44
Время боль-баллон, мин	270 [180; 500]	280 [190; 435]	0,34
Продолжительность лечения, дни	8,0 [8,0; 12,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,34
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 [24,2; 30,1]	30 [27,4; 33,4]	0,5
Число пациентов с СД2, n (%)	50 (18,2)	65 (21,2)	–
Уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л	7,6 [6,4; 9,4]	11,9 [8,7; 17,6]	0,19
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,4]	5,6 [4,8; 6,3]	0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 [2,9; 4,3]	3,7 [2,9; 4,4]	0,27
Стеноз ПНА, %	99,0 [95,0; 100,0]	60,0 [30,0; 75,0]	<0,01
Число летальных исходов, n (%)	14 (5)	9 (2,9)	–

Характеристики групп пациентов с ИМ в зависимости от стеноза; Ме [Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>]

Таблица 4

Показатель	Стеноз ЛКА		p	Стеноз ПКА		p
	<50% (n=3)	>50% (n=330)		<50% (n=6)	>50% (n=254)	
Время боль-дверь, мин	380 [115; 390]	190 [125; 325]	0,99	145 [82,5; 215]	205 [125; 350]	0,21
Время боль-баллон, мин	428 [406; 450]	277,5 [180; 472]	0,32	227 [142,5; 312]	280 [190; 445]	0,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 [24,2; 29,6]	26,9 [24,2; 30,4]	0,98	25,8 [23,7; 27,5]	27,2 [24,6; 30,7]	0,45
Длительность госпитализации, дни	8 [8; 10]	10 [8; 12]	0,34	8 [8; 8]	8 [8; 12]	0,31
Глюкоза, ммоль/л	9 [5,6; 11,2]	7,8 [6,5; 9,5]	0,77	6,1 [5,3; 9,8]	7,9 [6,3; 10]	0,22
ОХС, ммоль/л	5,3 [3,9; 7,6]	5,6 [4,9; 6,5]	0,83	5,9 [5,2; 6,2]	5,6 [4,8; 6,3]	0,78
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,8 [5,8; 5,8]	3,6 [3; 4,3]	0,73	4,3 [4; 5,3]	3,8 [3-4,4]	0,08

Таблица 5

Сравнительная таблица шкал по данным ROC-анализа

Шкала	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	Асимптотическое значение $b$	Асимптотический 95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
GRACE	0,533	0,065	0,583	0,406	0,660
TIMI 2	0,560	0,061	0,322	0,440	0,679
РЕКОРД	0,550	0,058	0,407	0,436	0,664
Авторская шкала	0,750	0,059	0,03	0,516	0,746

отчете группы Американской ассоциации сердца во главе с E. Veljanin и соавт. [8] указывалось, что у пациентов с нижним ИМпСТ риск летальных исходов выше, чем при другой локализации ИМ. Данный факт объяснялся развитием серьезных нарушений проводимости при нижнем ИМ. У женщин летальность была выше, причем с возрастом она увеличивалась.

В нашем исследовании чаще встречались пациенты с поражением нижней стенки ЛЖ со стенозом  $>50\%$  в 2 сосудах – 115 (38,1%) пациентов и в 3 сосудах – 94 (31,1%). Статистически значимой разницы в летальности между мужчинами – 19 (4,3%) и женщинами – 5 (3%) случаев не выявлено.

По нашим данным и результатам исследования V. Kanic и соавт. [9] на выживаемость в долгосрочном периоде негативное влияние оказывали возраст и наличие кардиогенного шока при поступлении. Созданная нами шкала не уступает существующим (GRACE, TIMI 2, РЕКОРД) в прогностической значимости при оценке вероятности летальных исходов у пациентов с ИМпСТ. Критериям были присвоены баллы на основании значений ОШ. Предлагаемая шкала обладает более высокой прогностической значимостью у пациентов с более тяжелым состоянием – с задержкой поступления в стационар, после проведения ЧКВ, с наличием осложнений и сопутствующих заболеваний.

Стоит отметить, что новая шкала достаточно проста в применении и базируется на анализе небольшого числа доступных параметров, которые можно получить из историй болезни пациентов с перенесенным ИМ и не требует результатов дорогостоящих методов исследования.

Сочетание 2-сосудистого поражения коронарных артерий (ОА и ПНА), мужского пола, наличия повторных сосудистых событий значимо снижали 5-летнюю выживаемость пациентов (подвергшихся ЧКВ) среднего и пожилого возраста.

Разработанная новая шкала для оценки прогноза у пациентов с ИМпСТ после стентирования проста, удобна в применении и может быть использована в рутинной практике кардиологами и терапевтами.

\*\*\*

**Информация о финансировании:**  
без источников финансирования.

**Соответствие нормам этики:**  
протокол исследования был одобрен  
локальным этическим комитетом.

Конфликт интересов авторов отсутствует.

## Литература/Reference

1. Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. / М.: Росстат, 2017; с. 170 [Zdravooxranenie v Rossii. 2017. Stat. sb. / M.: Rosstat, 2017; p. 170 (in Russ.)].
2. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2018; 39 (2): 119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Piackova E., Jager B., Christ G. et al. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry // Int. J. Cardiol. – 2017; 244: 303–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.068.
4. Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) // Кардиология. – 2010; 10: 11–6 [Erlikh A.D. A scale for early assessment of risk of death or myocardial infarction during initial hospitalization of patients with acute coronary syndromes (Based on Data from the RECORD registry) // Kardiologija. – 2010; 10: 11–6 (in Russ.)].
5. D'Onofrio G., Safdar B., Lichtman J. et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment – elevation myocardial infarction results from the VIRGO study // Circulation. – 2015; 131: 1324–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
6. Sorensen N., Neumann J., Ojeda F. et al. Relations of Sex to Diagnosis and Outcomes in Acute Coronary Syndrome // J. Am. Heart Assoc. – 2018; 7: 1–18. DOI: 10.1161/JAHA.117.007297.
7. Gupta A., Barrabes A., Strait K. et al. Sex differences in timeliness of reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction by initial electrocardiographic characteristics // J. Am. Heart Assoc. – 2018; 7: 1–11. DOI: 10.1161/JAHA.117.007021.
8. Benjamin E., Blaha M., Chiuve S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 update. A report from the American heart association // Circulation. – 2017; 135: 146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
9. Kanic V., Vollrath M., Naji F. et al. Gender Related Survival Differences in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary PCI // Int. J. Med. Sci. – 2016; 13: 19–21.

## EVALUATION OF LONG-TERM PROGNOSIS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

**E. Kharisova, A. Galyavich, MD; Z. Galeeva, Candidate of Medical Sciences; L. Baleeva, Candidate of Medical Sciences**  
Kazan State Medical University

The available data on the relationship of gender and age to long-term prognosis are contradictory in patients after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). A study of 606 middle-aged and elderly patients who had undergone stenting after myocardial infarction could propose a new scale for assessing long-term survival rates after STEMI.

**Key words:** cardiology, ST-segment elevation myocardial infarction, gender, age.  
**For citation:** Kharisova E., Galyavich A., Galeeva Z. et al. Evaluation of long-term prognosis after myocardial infarction // Vrach. – 2019; 30 (12): 14–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-04>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-05>

## Психовегетативные синдромы у неврологических больных

И. Орлова<sup>1</sup>,

Ф. Орлов<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,

А. Голенков<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Центральная городская больница, Чебоксары

<sup>2</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,

Чебоксары

E-mail: pmp\_chgu@mail.ru

*В диагностике расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) до сих пор не решен вопрос: к каким заболеваниям относить психовегетативные расстройства – неврологическим или психическим? Авторами изучены клинические особенности вегетативного синдрома, а также спектр соматических и психических проявлений у стационарных больных неврологического профиля с расстройствами ВНС.*

**Ключевые слова:** неврология, психиатрия, расстройства вегетативной нервной системы.

**Для цитирования:** Орлова И., Орлов Ф., Голенков А. Психовегетативные синдромы у неврологических больных // Врач. – 2019; 30 (12): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-05>

Соматоформные симптомы, традиционно называемые вегетососудистой, или нейроциркуляторной дистонией [1, 2], выявляют у 52% больных в общемедицинской амбулаторной сети. Большинство пациентов с расстройством вегетативной нервной системы (ВНС) вынуждены с жалобами соматического характера ходить от одного врача к другому, не получая должной помощи, поскольку плохо поддаются стандартному лечению. Многократные обращения сопровождаются проведением повторных дорогостоящих обследований [2].

До настоящего времени в диагностике расстройств ВНС не решен вопрос, к каким заболеваниям – неврологическим или психическим – относить психовегетативные расстройства [2–4]. Трудности диагностики обусловлены схожестью симптоматики дисфункции ВНС с органическими заболеваниями, невротическими, связанными со стрессом, соматоформными расстройствами, а также наложением синдромов (оверлап-синдром) [2, 5–9].

При обращении к неврологу в качестве официального диагноза по МКБ-10 для обозначения вегетативных расстройств используется код G90 – расстройства вегетативной (автономной) нервной системы. Объектом внимания врача при этом становятся отмечаемые больным физические симптомы (о психических проявлениях пациенты обычно умалчивают).

Как правило, к психоэмоциональным, поведенческим проявлениям синдрома внимание врача привлечено мало, и они рассматриваются им по отношению к соматическим симптомам как вторичные.

Психиатрами и психотерапевтами расстройства ВНС рассматриваются в рамках соматоформного (F45 по МКБ-10)

или как проявления невротического расстройства. В DSM-V психогенные, соматические симптомы, сопровождающиеся неадекватными мыслями, поведением, эмоциями, отнесены к психическим расстройствам – рубрика «Соматические симптомы и связанные с ними расстройства» [2, 3].

Необходимо отметить, что акцентирование внимания при формулировке диагноза только на соматовегетативных симптомах значительно ограничивает диагностический процесс, а потому снижает эффективность лечения, направленного на ведущий симптом [3, 5, 10–12].

Несмотря на несовершенство и неоднозначность диагностических подходов, расстройства ВНС можно изучать с единых методологических позиций как психовегетативные [2]. Это обуславливает необходимость интегративного подхода к изучению условий их возникновения и формирования, соответственно требуя комплексных терапевтических мероприятий [3, 10]. Таким образом, дисфункция ВНС остается актуальной проблемой в медицине.

Целью данного исследования было изучение клинических особенностей вегетативных синдромов, спектра соматических и психических симптомов у стационарных неврологических больных с расстройством ВНС.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено среди больных неврологического отделения Центральной городской больницы г. Чебоксары, находившихся на лечении с диагнозом G90.8 – другие расстройства ВНС. В течение одного года из 1646 пациентов, пролеченных в этом отделении, таких больных было 40 (2,4%), в том числе 11 (27,5%) мужчин и 29 (72,5%) женщины.

Клиническое исследование включало тщательный сбор данных, соматический и неврологический осмотр – для выявления соматической и психической патологии, осмотр психотерапевта и медицинского психолога – для определения характера и степени выраженности психопатологических симптомов и синдромов, выявления роли психогенных факторов в развитии болезненного процесса, решения задач дифференциальной диагностики и показаний для назначения психотропных препаратов. При необходимости проводились консультации терапевта, эндокринолога, инфекциониста, окулиста.

Функциональная диагностика включала методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография – МРТ), позволяющие уточнить характер и локализацию очагового поражения головного мозга, а также степень атрофического процесса; лучевые методы диагностики (рентгенография черепа) – для выявления косвенных признаков внутричерепной гипертензии, дуплексное сканирование магистральных артерий – для оценки гемодинамической значимости стеноза артерий, электроэнцефалографию (ЭЭГ) – для оценки изменений биоэлектрической активности головного мозга. Лабораторная диагностика включала клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. По показаниям проводили оценку гормонального фона, исследование на инфекционные агенты.

Основанием для госпитализации явились стойкие нейровегетативные, выраженные астенические, алгические, тревожно-депрессивные и диссомнические расстройства. На основании оценки полученных диагностических данных лечащим врачом-неврологом разрабатывался алгоритм патогенетически обоснованного лечения.

Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (среднее значение – М,

стандартное отклонение – SD),  $\chi^2$ -распределения (когда значение хотя бы в одной ячейке таблицы было  $<5$ , применялась поправка Ф. Йетса с учетом уровня значимости  $p < 0,05$  для точного двустороннего критерия Фишера).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентами с дисфункцией ВНС неврологического отделения были лица трудоспособного возраста – от 18 до 59 лет (средний возраст –  $39,5 \pm 10,6$  года). Больные от 20 до 29 лет составили 10,0%; в возрасте 30–39 лет – 35,0%, от 40 до 49 – 32,5%, от 50 до 59 – 17,5%.

Ухудшение состояния своего здоровья пациенты связывали с заболеваниями внутренних органов. Анализируя свои ощущения и возможные причины их возникновения, выясняя у себя все новые симптомы соматического неблагополучия, они убеждали себя в наличии соматической болезни и обращались к неврологу. Из-за подавленности и тревоги с немотивированными опасениями за свое здоровье, мрачными прогнозами в отношении будущего больные нередко вынуждены были вызывать скорую медицинскую помощь (СМП). Половину поступивших в неврологический стационар для обследования и лечения лиц направил невролог поликлиники, столько же больных были доставлены бригадой СМП и неотложной помощи (см. таблицу). Из 474 госпитализированных в неврологическое отделение по экстренным показаниям 4,2% больных были с расстройством ВНС. Женщины несколько чаще (55,2%) доставлялись в неврологическое отделение бригадой СМП и неотложной помощи. Мужчины (63,6%) в основном поступали по направлению невролога.

Симптомами дисфункции ВНС у пациентов были головокружение, боли разной локализации, дыхательные нарушения в виде диспноэ, сердечно-сосудистые изменения с тахикардией и повышением АД, желудочно-кишечные проявления в виде тошноты, рвоты и отсутствия аппетита, сенсорно-двигательные нарушения в виде слабости и онемения в конечностях, другие вегетативные симптомы в виде слабости, дрожи в руках, кома в горле. Определялись психические расстройства в виде тревоги и страха, пониженного настроения, плаксивости, диссомнии, нарушения памяти и сознания (см. таблицу). У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, были жалобы на желудочно-кишечные проявления (соответственно 56,7 и 10,0%;  $\chi^2=4,848$ ;  $p=0,028$ ), у мужчин – на болевые симптомы (50,0 и 10,0%;  $\chi^2=5,208$ ;  $p=0,023$ ).

Большинство пациентов жаловались на головокружение, слабость, утомляемость (по 60,0%), головную боль (55,0%). Часто вегетативная дисфункция проявлялась тошнотой (25,0%) и рвотой (10,0%), онемением конечностей или пальцев рук (20,0%), нехваткой воздуха (12,5%), жалобами на учащенное сердцебиение и повышение АД (по 12,5%), боли в области сердца (7,5%). У больных выявлялись нарушения сна (30,0%), тревожно-фобические (35,0%), депрессивные (17,5%) и другие психоэмоциональные нарушения.

Больные, доставленные бригадой СМП, чаще жаловались на головокружение ( $n=15$ ), слабость ( $n=11$ ), головную боль ( $n=8$ ), реже – на тошноту ( $n=6$ ) и рвоту ( $n=2$ ), онемение и затруднения движений конечностей ( $n=3$ ), тревогу и страх ( $n=4$ ). Структура вызовов СМП мужчинами и женщинами различалась (см. таблицу): женщины чаще жаловались на головокружение, слабость, тошноту и рвоту, тревогу и страх. По поводу головной боли чаще вызывали бригаду СМП женщины, при онемениях и нарушении функции движения конечностей – мужчины.

Больные, направленные на стационарное лечение неврологом, прежде всего жаловались на боль, в том числе головную ( $n=14$ ), в области шеи, сердца и грудной клетки ( $n=9$ ). Наиболее частыми, как и среди доставленных по СМП, были жалобы на головокружение ( $n=21$ ), слабость, утомляемость ( $n=20$ ). Онемение в конечностях отметили 8 больных, при этом женщины чаще вызывали СМП. Среди поступивших по направлению невролога оказалось больше тревожных больных ( $n=12$ ). Направленные на стационарное лечение больные жаловались на нарушение сна ( $n=12$ ), ощущение нехватки воздуха ( $n=5$ ), учащение сердцебиения ( $n=5$ ).

Достоверными оказались различия при направлении неврологами на стационарное лечение больных с диссомнией (50,0%; по СМП – 10%;  $\chi^2=5,833$ ;  $p=0,016$ ); с головокружением (соответственно 50,0 и 10,0%;  $\chi^2=5,833$ ;  $p=0,016$ ). У направленных неврологами пациентов была больше длительность (месяцы и годы) болезни (85,0 и 20,0%;  $\chi^2=14,436$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, дисфункция ВНС у неврологических больных в стационаре проявляется соматическими и психическими нарушениями. У большинства пациентов с расстройством ВНС отмечались жалобы вестибулопатического и астенического характера. У  $>50\%$  неврологических больных

Психовегетативные симптомы у неврологических больных

Симптомы дисфункции ВНС	Доставлены по скорой помощи			Направлены неврологом			Число больных		
	м.	ж.	всего	м.	ж.	всего	м.	ж.	всего
Болевые	2	6	8	6	17	23	8	23	31
Дыхательные	0	0	0	1	4	5	1	4	5
Сердечно-сосудистые	0	3	3	2	5	7	2	8	10
Желудочно-кишечные	0	11	11	1	6	7	1	17	18
Сенсорно-двигательные	4	2	6	1	6	7	5	8	13
Вестибулопатия	1	14	15	2	7	9	3	21	24
Астения	0	11	11	4	9	13	4	20	24
Психические	2	10	12	8	20	29	10	30	40

*Примечание.* м – мужчины; ж – женщины.

присутствовали вегетативные расстройства в виде болевого синдрома. Часто отмечались жалобы на тошноту и рвоту, ощущение нехватки воздуха, учащенное сердцебиение. Преобладающими психическими расстройствами у пациентов неврологического отделения оказались тревожно-фобические и депрессивные симптомы, нарушение сна. Более разнообразной симптоматика дисфункции ВНС была у женщин. Лица в возрасте от 30 до 49 лет составили 67,5%.

Диагностический поиск при симптомах дисфункции ВНС на этапе оказания неотложной помощи и в стационаре был направлен на исключение органических заболеваний, прежде всего острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Для больных, доставленных бригадой СМП и направленных из поликлиники, были характерны схожие с общемозговыми симптомы в виде головокружения, головной боли, тошноты и рвоты, а также функционально-неврологические, астенические, аффективные симптомы. Для направленных неврологом основным поводом для обращения и госпитализации был болевой синдром, несколько реже — астенические, вестибулопатические симптомы, нарушение сна. С жалобами на ощущение нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, пароксизмальное нарушение сознания пациенты поступали на стационарное лечение только по направлению невролога.

При стандартном клиническом обследовании существенных отклонений в состоянии соматического здоровья не выявлено. МРТ-исследование проведено 14 больным, доставленным бригадой СМП, и 1 — поступившему самостоятельно. При МРТ-исследовании данных, подтверждающих ОНМК, не обнаружили. У 3 больных были выявлены очаговые и диффузные признаки энцефалопатии.

Больным, у которых не выполнялось МРТ-исследование, для выявления органической патологии проводили другие методы функциональной и лучевой диагностики. Рентгенологическое исследование костей черепа у 3 больных, поступивших по направлению невролога, признаков внутричерепной гипертензии и другой патологии не выявило. При УЭГ-исследовании у 16 больных смещения М-эхо не обнаружено. При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) у 2 больных из 7 выявлены атеросклеротические изменения сосудов головного мозга. При реоэнцефалографическом (РЭГ) исследовании, проведенном 14 больным, было выявлено затруднение венозного оттока, у 6 из 5 — повышение и у 1 — понижение тонуса сосудов, у 1 — снижение эластичности сосудов. При ЭЭГ-обследовании, проведенном 14 больным (из них 6 были доставлены бригадой СМП и неотложной помощи и 8 поступили по направлению невролога), у 10 были выявлены легкие и у 3 — умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, характеризующиеся десинхронизацией и дезорганизацией основного ритма, астенизацией и снижением функциональных возможностей структур лимбико-ретикулярного комплекса. Всем больным проводилось ЭКГ-исследование; его результаты оказались в пределах нормы.

Отягощенность соматическими и экзогенно-органическими заболеваниями характеризовалась наличием артериальной гипертензии (АГ) I–II степени, анемии легкой степени, очаговыми и диффузными изменениями головного мозга по результатам МРТ, атеросклерозом сосудов головного мозга по результатам УЗДГ, снижением эластичности сосудов и затруднение венозного оттока при РЭГ-исследовании.

В диагностике психовегетативного синдрома важно выявление психологических факторов болезни, эмоци-

нальных, поведенческих расстройств. При клиническом исследовании обнаруженные психотерапевтом вегетативные симптомы ощущения нехватки воздуха, головокружение, слабость, тошнота и рвота, онемение в конечностях больные ассоциировали со страхом грозных заболеваний и смерти. Об этом свидетельствуют результаты психологического обследования, характеризующие исследуемую группу больных как тревожных, малоадаптированных к фрустрирующим ситуациям, нуждающихся в психологической поддержке. При психологическом исследовании с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии у 20 больных были выявлены субклинически выраженная тревога и у 11 — депрессия (уровень тревоги и депрессии — 8–10 баллов), у 4 — клинически выраженная тревога и у 2 — депрессия (уровень тревоги и депрессии — 11–14 баллов). При изучении условий формирования психовегетативного синдрома психогенной отмечены у 22 больных (у 3 — в результате семейных конфликтов, у 4 — вследствие болезни и смерти близких, у 2 — из-за собственной болезни, у 3 — как результат служебных конфликтов и у 10 — как следствие других психотравмирующих обстоятельств и стрессовых ситуаций).

Таким образом, наиболее часто и вне зависимости от характера психовегетативного синдрома у больных в неврологическом отделении, помимо комплекса соматических проявлений, наблюдаются тревожно-депрессивные симптомы. Часто психовегетативный синдром обнаруживается на фоне психогений. В этих случаях обычно отмечается сочетание астенического симптомокомплекса с эмоциональной неустойчивостью, тревогой, которые нередко сопровождаются депрессивными проявлениями. Частыми оказываются нарушения сна, внезапно возникающие приступы страха.

Среди больных, находившихся на лечении в неврологическом отделении,  $\frac{2}{3}$  были в возрасте 30–49 лет и заболевание у них сопровождалось временной утратой трудоспособности, снижением производительных возможностей. При психовегетативном синдроме, несмотря на функциональный и обратимый характер нарушений, протекающих под масками неврологических заболеваний, многие больные вызывают СМП и неотложную помощь, подвергаются повторным обследованиям. Большие затраты на дорогостоящее обследование и вызовы СМП и неотложной помощи значительным бременем ложатся на здравоохранение. Наиболее частым поводом для вызова СМП служат головокружение, слабость, головная боль, реже — тошнота и рвота, онемение и слабость в конечностях. Иногда бригаду СМП вызывают в связи с возникшими тревогой и боязнью опасного заболевания. Как правило, у больных с психовегетативным синдромом наблюдается значительное снижение качества жизни [2, 4].

Вегетативные расстройства расцениваются больными как естественное следствие какого-либо «нераспознанного» заболевания. У больных отмечается тенденция к постоянному анализу своих ощущений, поиску их причин, а также их возникновение, выискиванию новых симптомов соматического неблагополучия. Наиболее частыми вегетативными симптомами оказались повышенная утомляемость, головокружение, что совпадает с результатами исследований других авторов [13–15]. Достоверных различий достигала частота направления неврологами на стационарное лечение больных с нарушением сна, вызовов СМП больными с головокружением. На стационарное лечение направляли больных с жалобами на боли различной локализации, с нарушением сна, ощущением нехватки воздуха, учащением сердцебиения.

Среди часто встречающихся расстройств ВНС отмечены [13–15] обмороки, психогенные неэпилептические приступы. Дифференцировать синкопальные состояния помогает сопоставление результатов ЭКГ- и ЭЭГ-исследований [16]. Среди наших больных с пароксизмами нарушения сознания оказались 3 женщины, направленные на стационарное лечение неврологом.

Обращают на себя внимание связь возникновения расстройств с психотравмирующими обстоятельствами, тесная связь соматических отклонений с чувством подавленности, тоски и тревоги, наличием коморбидных астенических, диссомнических и тревожно-депрессивных расстройств. Психовегетативный синдром в этом случае предусматривает прежде всего проведение дифференциальной диагностики с использованием мультидисциплинарного подхода, включающего анализ результатов неврологического и психологического обследования, функциональной диагностики. Выявленные клинические особенности у данной категории больных обосновывают необходимость комплексного подхода к лечению [2, 3, 11].

Подавленность и тревога с немотивированными опасениями за свое здоровье, мрачные прогнозы в отношении будущего нередко полностью выбивают больных из активной жизни, приводят к значительному снижению их адаптационных возможностей. В этой связи представляются важными взаимодополняющее сотрудничество неврологов и психотерапевтов, сближение позиций специалистов различного профиля [2, 3, 10].

Анализ клинических проявлений физических и психических симптомов дисфункции ВНС показал, что расстройства ВНС у пациентов неврологического стационара представлены полиморфной симптоматикой – нейровегетативными и психическими симптомокомплексами. В клинической картине доминирующим оказывался психовегетативный синдром, что дает основание выделить его в ранг относительной самостоятельности.

Вегетативный синдром достоверно чаще встречается у лиц молодого, трудоспособного возраста, чаще – у женщин. Почти половина больных неврологического отделения с расстройством ВНС расценивают свое состояние как угрожающее жизни, в связи с чем вызывают скорую и неотложную помощь, при этом 70% из них на догоспитальном этапе проводится МРТ-исследование.

Психовегетативные расстройства у больных выражались астенией, вестибулопатией, цефалгией, диспноэ, функциональными соматическими и неврологическими проявлениями. Значимыми в развитии психовегетативного синдрома у пациентов неврологического отделения явились психогенные факторы. Из сказанного ясна необходимость применения при лечении указанных больных бригады специалистов, включающей невролога, психотерапевта, психолога и терапевта.

\*\*\*

*Конфликт интересов не заявлен.*

## Литература/Reference

1. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика: руководство. Под ред. А.М. Вейна / М.: МИА, 2000 [Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis: a guide. Ed. A.M. Wayne / M.: MIA, 2000 (in Russ.)].

2. Неврология для врачей общей практики. Под ред. В.Л. Голубева, А.М. Вейна / М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Neurology for general practitioners. Ed. V.L. Golubeva, A.M. Wayne / M.: MEDpress-inform, 2017 (in Russ.)].

3. Психиатрические аспекты неврологических заболеваний. Подходы к ведению больных. Под ред. К.Г. Ликетоса, П.В. Рэбинса, Дж.Р. Липси, Ф.Р. Слэвни / М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Psychiatric aspects of neurological diseases. Approaches to the management of patients. Ed. K.G. Lyketos, P.V. Rabins, J.R. Lipsi, F.R. Slevi / M.: MEDpress-inform, 2017 (in Russ.)].

4. Lahrman H., Rocha I., Struhal W. et al. Diagnosing Autonomic Nervous System Disorders // Existing Guidelines and Future Perspectives US Neurology. – 2011; 7 (1): 55–9.

5. Орлов Ф.В., Голенков А.В., Иваничев Г.А. Головная боль в клинике психических нарушений / Чебоксары, 2005 [Orlov F.V., Golenkov A.V., Ivanichev G.A. Headache in the clinic of mental disorders / Cheboksary, 2005 (in Russ.)].

6. Korpelainen J., Sotaniemi K., Myllylä V. Autonomic nervous system disorders in stroke // Clin. Auton. Res. – 1999; 9 (6): 325–33.

7. Ailani J. A Practical Approach to Autonomic Dysfunction in Patients with Headache // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2016; 16 (5): 41. DOI: 10.1007/s11910-016-0641-x.

8. Reinsberger C., Sarkis R., Papadelis C. et al. Autonomic changes in psychogenic nonepileptic seizures: toward a potential diagnostic biomarker? // Clin. EEG Neurosci. – 2015; 46 (1): 16–25. DOI: 10.1177/1550059414567739.

9. Jones P., Gibbons C. The role of autonomic testing in syncope // Auton. Neurosci. – 2014; 184: 40–5. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.05.011.

10. Николаев Е.Л., Орлов Ф.В. Интеграция биопсихосоциального подхода в общеврачебную практику: возможности и перспективы // Социальная и клиническая психиатрия. – 2005; 15 (2): 82–4 [Nikolaev E.L., Orlov F.V. Integrating a biopsychosocial approach into general practice: opportunities and prospects // Social and Clinical Psychiatry. – 2005; 15 (2): 82–4 (in Russ.)].

11. Хандурина Г.Н. Сравнительная эффективность различных видов лечения психовегетативных расстройств в неврологической практике. Юбилейный сборник статей Самарской конф. невропатологов и нейрохирургов / Самара, 1995; 121–3 [Khandurina G.N. Comparative effectiveness of different types of treatment of psycho-vegetative disorders in neurological practice. Jubilee collection of articles Samara conf. neuropathologists and neurosurgeons / Samara, 1995; 121–3 (in Russ.)].

12. Birklein F., O'Neill D., Schlereth T. Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective // Neurology. – 2015; 84 (1): 89–96. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001095.

13. Van der Kruijs S., Vonck K., Langereis G. et al. Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability // Epilepsy Behav. – 2016; 54: 14–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.10.014.

14. Machetanz J. Vertigo/dizziness and syncope from a neurological perspective // Internist (Berl). – 2015; 56 (1): 29–35. DOI: 10.1007/s00108-014-3549-z.

15. Lee H., Kim H. Autonomic dysfunction in chronic persistent dizziness // J. Neurol. Sci. – 2014; 344 (1–2): 165–70. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.048

16. Kendirli M., Aparci M., Kendirli N. et al. Diagnostic Role of ECG Recording Simultaneously With EEG Testing // Clin. EEG Neurosci. – 2015; 46 (3): 214–7. DOI: 10.1177/1550059414551554.

## PSYCHOAUTONOMIC SYNDROMES IN NEUROLOGICAL PATIENTS

*I. Orlova<sup>1</sup>; F. Orlov<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor A. Golenkov<sup>2</sup>, MD*

*<sup>1</sup>Central City Hospital, Cheboksary*

*<sup>2</sup>I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary*

*The issue of where psychoautonomic disorders should be assigned to neurological or mental illness still remains open when diagnosing autonomic nervous system (ANS) disorders. The authors have studied the clinical features of the autonomic syndrome and the spectrum of somatic and mental manifestations in inpatients with the neurological profile of ANS disorders.*

*Key words: neurology, psychiatry, autonomic nervous system disorders.*

*For citation: Orlova I., Orlov F., Golenkov A. Psychoautonomic syndromes in neurological patients // Vrach. – 2019; 30 (12): 18–21. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-05>*

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-06>

## Гипогликемия у госпитализированных пациентов с СД2

**Н. Беляева**, кандидат медицинских наук  
Приволжский исследовательский медицинский университет,  
Нижний Новгород  
E-mail: beliaeva\_ng@mail.ru

*Гипогликемия является одним из наиболее частых нежелательных явлений у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 и встречается чаще, чем осложнения, связанные с гипергликемией, особенно среди пожилых и пациентов, длительно страдающих СД. Каждая 4-я неотложная госпитализация по поводу побочных эффектов лекарств связана с гипогликемией, еще выше этот показатель у пожилых пациентов. Тяжелая гипогликемия прочно ассоциируется с травматизмом, возникновением желудочковой аритмии, деменции и смертью, ухудшает качество жизни пациентов. Лечение гипогликемии остается дорогостоящим. Тяжелая гипогликемия, будучи распространенным явлением среди госпитализированных пациентов, представляет значительную угрозу для их здоровья и требует системных вмешательств для улучшения результатов лечения.*

**Ключевые слова:** эндокринология, сахарный диабет типа 2, гипогликемия, факторы риска, прогноз.

**Для цитирования:** Беляева Н. Гипогликемия у госпитализированных пациентов с СД2 // Врач. – 2019; 30 (12): 22–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-06>

Согласно Национальным алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом (СД), под гипогликемией понимают уровень глюкозы плазмы <2,8 ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или <2,2 ммоль/л независимо от симптомов. При этом подчеркивается, что мероприятию по купированию гипогликемии у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать уже при уровне глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л. Данный показатель является пороговым значением, при котором активизируется система нейрогуморального ответа и после преодоления которого дальнейшее снижение уровня гликемии формирует нарушенный контррегуляторный ответ на гипогликемические состояния. И поскольку такой уровень гликемии выше, чем порог у здоровых людей и лиц с хорошей компенсацией СД типа 2, данный показатель обеспечивает необходимый запас времени, в течение которого проводятся манипуляции, позволяющие предотвратить усугубление состояния пациента и не допустить развитие гипогликемической комы [1–7].

К основным причинам гипогликемии у стационарных пациентов относятся [1, 3, 6, 8–11] резкое снижение дозы глюкокортикостероидов, уменьшение количества потребляемой пищи, связанное, например, с проведением операций или обусловленное тяжестью состояния больного, рвота, несоответствие дозировки инсулина короткого действия

количеству потребляемых пациентом хлебных единиц (ХЕ), уменьшение скорости введения глюкозы, изменения в режиме или резкое прекращение энтерального или парентерального питания, незнание симптомов гипогликемии или неспособность пациента сообщить об имеющихся у него симптомах.

Что же способствует появлению гипогликемии у стационарных больных? В одном из исследований было проанализировано 274 эпизода гипогликемии у госпитализированных пациентов. Средний возраст лиц с уровнем гликемии <2,8 ммоль/л составил 53,8 года, из них 28% случаев гипогликемии было выявлено у больных, не получавших какую бы то ни было сахароснижающую терапию. Наиболее часто гипогликемия возникала ночью, в период от 24 до 6 ч утра. Было отмечено 36 эпизодов повторной гипогликемии, которые наблюдались на фоне сахароснижающей терапии, причем в 78% случаев – у пациентов, получавших инсулинотерапию, а в 75% случаев доза назначаемого инсулина даже после возникновения 1-го эпизода гипогликемии не изменялась. Таким образом, был сделан вывод о том, что наибольшее число случаев гипогликемии отмечается на фоне инсулинотерапии, в ночной период, являясь предиктором возникновения повторного эпизода, который возможно предотвратить, внося коррективы в сахароснижающую терапию [12–15].

Факторы риска возникновения тяжелой гипогликемии были изучены в Луизиане [16] на примере 5026 пациентов с СД. Из них у 81 (1,6%) больного возникла тяжелая гипогликемия с уровнем глюкозы <2,2 ммоль/л. Было доказано, что у 84% пациентов с тяжелой гипогликемией в период текущей госпитализации уже был эпизод снижения уровня глюкозы <3,9 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Выявлены и другие факторы риска возникновения тяжелой гипогликемии, такие как сепсис ( $p < 0,001$ ), наличие СД типа 1 ( $p < 0,001$ ), использование инсулинотерапии в лечении больных ( $p = 0,000$ ), наличие цирроза печени ( $p = 0,009$ ).

Следует обращать внимание на потенциальные риски интенсификации лечения и риски возникновения гипогликемии, особенно в ситуациях, когда польза от низкого уровня гликированного гемоглобина маловероятна, при множественной сопутствующей патологии у пациентов и низкой ожидаемой продолжительности жизни [17, 18].

Исследователи из Калифорнии [19] попытались спрогнозировать риск возникновения повторных гипогликемий, используя всего 6 критериев. Возникновение повторного эпизода гипогликемического события был верифицирован как высокий (>5%), промежуточный (1–5%) или низкий (<1%). Исследователи сообщают об успешных испытаниях их стратификационной модели, проведенных в клиниках США, а значит, этот инструмент стратификации риска мог бы способствовать проведению целенаправленных мероприятий по управлению гликемией, потенциально снижая риск ее возникновения и повышая безопасность и качество жизни пациентов (см. таблицу).

Многие исследователи изучали последствия возникновения у пациентов гипогликемии в стационаре. Например, в голландском исследовании [20] показано влияние гипогликемии на длительность пребывания в ОРИТ. Было отмечено, что пациенты с гипогликемией были старше, госпитализированы в ОРИТ в связи с нехирургической патологией, более тяжелым состоянием по шкале APACHE II и более высоким риском смерти. Доказано, что случаи гипогликемии как <2,8, так и в пределах 2,8–3,9 ммоль/л ассоцииро-

вались с увеличением сроков пребывания в ОРИТ. Среди 6240 пациентов, включенных в исследование, длительность пребывания в ОРИТ у 3971 больного без признаков гипогликемии составила 1,8 (1,0–3,3) сут, а у 771 больного с гипогликемией – в среднем 3 (1,5–6,7) сут ( $p < 0,0001$ ).

В исследовании Y. Agabi [21] проанализированы данные о пациентах, находящихся в ОРИТ хирургического профиля. Гипогликемия также увеличивала сроки нахождения в ОРИТ до 5,8 (2,0–12,9) сут против 1,0 (0,8–1,9) ( $p < 0,05$ ). В то же время в исследовании доказано негативное влияние гипогликемии  $< 1,2$  ммоль/л на летальный исход ( $p = 0,04$ ).

Спонтанная или вызванная использованием инсулинотерапии гипогликемия – частое явление у госпитализированных. Ее влияние на прогноз изучено в 2-летнем исследовании с участием 33 675 пациентов [22]. Из них у 2605 больных была выявлена гликемия в пределах 3,9–2,2 ммоль/л, а у 324 – тяжелая гипогликемия с уровнем глюкозы  $< 2,2$  ммоль/л. Интересно, что почти половина – 1452 (49%) из 2947 пациентов с выявленной гипогликемией вообще не страдали СД. Установлено, что нетяжелая гипогликемия чаще развивалась у пациентов, не получавших инсулинотерапию (61%). Смертность от любых причин была изучена у пациентов в течение 1022 сут, она составила 31%. Исследование показало более высокий уровень смертности у пациентов с гипогликемией, причем в группе с невыраженной гипогликемией смертность была выше у пациентов, получавших инсулинотерапию, в то время как при выраженной гипогликемии этот показатель не зависел от тактики сахароснижающей терапии. Самая высокая смертность отмечена в первые 3 мес после выписки в группе инсулинотерапии и в течение 1 мес – у пациентов, не получавших инсулин. Данное исследование доказало, что у больных с невыраженной гипогликемией риск смерти выше в 2 раза, при тяжелой гипогликемии – выше более чем в 3 раза, чем у пациентов без гипогликемии.

Гипогликемия может являться фактором риска фатальных аритмий, психозов и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а с другой стороны – отражать более тяжелое состояние пациента [23–29]. Некоторые исследователи считают, что боязнь повторных гипогликемий может провоцировать персонал к поддержанию более высокой гликемии в ходе госпитализации, что приводит к повышенному риску метаболических осложнений в будущем.

Целью исследования, проведенного в Израиле [27], было изучение взаимосвязи между гипогликемией и показателями стационарной и амбулаторной смертности, выявление профиля пациентов, предрасположенных к развитию гипогликемии во время госпитализации. В ретроспективном когортном исследовании проанализированы данные 3410 пациентов с СД, у которых оценивали взаимосвязь между биохимическими показателями, тяжестью гипогликемии, продолжительностью пребывания в стационаре и смертностью во время госпитализации через 1 мес и в течение 1 года после выписки. Гипогликемия отмечалась у 633 (18,5%) больных СД, причем у 83% пациентов она была легкой формы. С поправкой на возраст и пол 30-дневная смертность после выписки была выше в группе пациентов с тяжелой гипогликемией, как и смертность в течение 1 года после выписки ( $p < 0,001$ ).

Исследователями на Тайване [30] проведен систематический обзор и метаанализ 19 когортных исследований с целью изучения взаимосвязи между гипогликемией и различными неблагоприятными исходами. Показано, что связь между

тяжестью гипогликемии и неблагоприятными сосудистыми событиями и смертью при легкой гипогликемии составила 1,68 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,25–2,26;  $p < 0,001$ ), при тяжелой – 2,33 (95% ДИ – 2,07–2,61;  $p < 0,001$ ). Результаты данного обзора подтверждают, что гипогликемия является фактором риска неблагоприятных сосудистых событий и смерти.

С учетом высокой частоты гипогликемий, а также ее неблагоприятных исходов многие исследователи изучают не только причины ее возникновения, но и методы профилактики [31–38].

Исследователями из США [32] после анализа основных причин возникновения тяжелых гипогликемий были проведены семинары для медицинского персонала о диагностике и лечении гипогликемических состояний, составлены и разработаны стандартизированные медицинские протоколы лечения пациентов с тяжелой гипогликемией, которые представляли собой ламинированные карточки с алгоритмом действий на каждый случай. В алгоритме было указано, кто и на каком этапе должен выполнять определенные мероприятия по купированию приступа гипогликемии с учетом его выраженности. Алгоритм прикрепляли к идентификационному бейджу каждой медицинской сестры. Была разработана автоматическая система, включающая методы уведомления медицинского персонала о возникновении гипогликемий, которые передавали информацию эндокринологу; система была запрограммирована на предупреждение медицинских сестер о необходимости повторного контроля

#### Стратификация риска возникновения повторных гипогликемических событий

Показатель	Риск
$\geq 3$ эпизодов гипогликемии, потребовавших госпитализации или нахождения в ОРИТ в течение 1 года	Высокий ( $> 5\%$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>1–2 эпизода гипогликемии, потребовавших госпитализации или нахождения в ОРИТ в течение 1 года.</li> <li>Инсулинотерапия</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эпизодов гипогликемии, потребовавших госпитализации.</li> <li>Пациент не получает инсулинотерапию.</li> <li>Пациент не получает препаратов сульфонилмочевины</li> </ul>	Низкий ( $< 1\%$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эпизодов гипогликемии, потребовавших госпитализации.</li> <li>Пациент не получает инсулинотерапию.</li> <li>Пациент получает препараты сульфонилмочевины.</li> <li>Пациент моложе 77 лет.</li> <li>У пациента отсутствуют тяжелые почечные заболевания или терминальная стадия ХПН</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эпизодов гипогликемии, потребовавших госпитализации или нахождения в ОРИТ в течение 1 года.</li> <li>Пациент не получает инсулинотерапию.</li> <li>Пациент получает препараты сульфонилмочевины.</li> <li>Пациент моложе 77 лет.</li> <li><math>&lt; 2</math> визитов в ОРИТ за последний год</li> </ul>	
Другие комбинации описанных факторов	Промежуточный (1–5%)
<b>Примечание.</b> ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ХПН – хроническая почечная недостаточность.	

гликемии через 15 мин после проведенного лечения, разработаны различные протоколы инсулинотерапии и методы коррекции гипогликемии.

Исследователи сообщают о положительных результатах введенной ими методики. Так, удалось сократить время от гипогликемического эпизода до нормализации гликемии с  $225 \pm 46$  до  $87 \pm 26$  мин ( $p < 0,03$ ). Среднее время от возникновения эпизода тяжелой гипогликемии до следующего исследования гликемии снизилось с  $76 \pm 14$  до  $28 \pm 10$  мин ( $p < 0,001$ ), количество уведомлений врача о случае возникновения гипогликемии возросло с 51 до 78%. У госпитализированных пациентов с СД частота возникновения гипогликемий снизилась с 12 до 6% ( $p < 0,001$ ), однако количество их рецидивов достоверно не изменилось (37% – до и 24% – после использования всех рекомендаций;  $p < 0,09$ ).

Исследователи доказали, что повысить безопасность пациентов с СД, находящихся на стационарном лечении, с помощью даже простейших методов можно.

Достижения в области клинической помощи и медикаментозного лечения СД снизили риск осложнений и смерти пациентов, страдающих этим заболеванием. Однако гипогликемия у госпитализированных пациентов остается важной проблемой общественного здравоохранения, и ее значимость нельзя недооценивать.

\*\*\*

*Конфликт интересов не заявлен.*

## Литература/Reference

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers // Clin. Diabetes. – 2015; 33 (2): 97–111. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>.
- Carey M., Boucai L., Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients // Curr. Diab. Rep. – 2013; 13: 107–113. DOI: 10.1007/s11892-012-0336-x.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2017; 20 (15): 1–121 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Aleksandrov A.A., et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients (8th edition) // Diabetes mellitus. – 2017; 20 (15): 1–121 (in Russ.)]
- Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions // Diabetes Care. – 2016; 39 (1): 4–5. <https://doi.org/10.2337/dc16-S003>.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // Diabetes Care. – 2005; 28 (5): 1245–9. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1245.
- Seaquist E., Anderson J., Childs B. et al. American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013; 98 (5): 1845–59. DOI: 10.1210/jc.2012-4127.
- Nicolucci A., Pintaudi B., Rossi M. et al. The social burden of hypoglycemia in the elderly // Acta Diabetol. – 2015; 52 (4): 677–85. DOI: 10.1007/s00592-015-0717-0.
- Seligman H., Bolger A., Guzman D. et al. Exhaustion of food budgets at month's end and hospital admissions for hypoglycemia // Health Aff. (Millwood). – 2014; 33 (1): 116–23. DOI: 10.1377/hlthaff.2013.0096.
- Basu S., Berkowitz S., Seligman H. The monthly cycle of hypoglycemia: an observational claims-based study of emergency room visits, hospital admissions, and costs in a commercially insured population // Med. Care. – 2017; 55 (7): 639–45. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000728.
- Rodriguez-Gutierrez R., Ospina N., McCoy R. et al. Hypoglycemia as a Quality Measure in Diabetes Study Group. Inclusion of hypoglycemia in clinical practice guidelines and performance measures in the care of patients with diabetes. // JAMA Intern. Med. – 2016; 176 (11): 1714–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.5046.
- Bonds D., Miller M., Dudl J. et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: secondary analysis of the ACCORD clinical trial data // BMC Endocr. Disord. – 2012; 12: 5–6. DOI: 10.1186/1472-6823-12-5
- Silbert R., Salcido-Montenegro A., Rodriguez-Gutierrez R. et al. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies // Curr. Diab. Rep. – 2018; 18 (8): 53–4. DOI: 10.1007/s11892-018-1018-0.
- Östenson C., Geelhoed-Duijvestijn P., Lahtela J. et al. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe // Diabet. Med. – 2014; 31 (1): 92–101. DOI: 10.1111/dme.12261.
- Ulmer B., Kara A., Mariash C. Temporal occurrences and recurrence patterns of hypoglycemia during hospitalization // Endocr. Pract. – 2015; 21: 501–7. DOI: 10.4158/EP14355.OR.
- Lee S. So much insulin, so much hypoglycemia // JAMA Intern Med. – 2014; 174 (5): 686–8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.13307.
- Dendy J., Chockalingram V., Tirumalasetty N. et al. Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes // Endocr. Pract. – 2014; 20: 1051–6. DOI: 10.4158/EP13467.OR.
- McCoy R., Herrin J., Lipska K. et al. Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia among U.S. adults with diabetes // J. Diabetes Complications. – 2018; 32 (7): 693–701. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.007.
- McCoy R., Lipska K., Yao X. et al. Intensive Treatment and Severe Hypoglycemia Among Adults With Type 2 Diabetes // JAMA Intern. Med. – 2016; 176 (7): 969–78. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2275.
- Karter A., Warton E., Lipska K. et al. Development and Validation of a Tool to Identify Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Hypoglycemia-Related Emergency Department or Hospital Use // JAMA Intern. Med. – 2017; 177 (10): 1461–70. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.3844.
- Krinsley J., Schultz M. Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay // Ann. Intensive Care. – 2011; 1: 49. DOI: 10.1186/2110-5820-1-49.
- Arabi Y., Tamim H., Rishu A. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. // Crit. Care Med. – 2009; 37 (9): 2536–44. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a381ad.
- Akirov A., Grossman A., Shochat T. et al. Mortality Among Hospitalized Patients With Hypoglycemia: Insulin Related and Noninsulin Related // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017; 102 (2): 416–24. DOI: 10.1210/jc.2016-2653.
- Stahn A., Pistrosch F., Ganz X. et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias // Diabetes Care. – 2014; 37 (2): 516–20. DOI: 10.2337/dc13-0600.
- Whitmer R., Karter A., Yaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. – 2009; 301 (15): 1565–72. DOI: 10.1001/jama.2009.460.
- McCoy R., Van Houten H., Ziegenfuss J. et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia // Diabetes Care. – 2012; 35 (9): 1897–901. DOI: 10.2337/dc11-2054.
- Vriesendorp T., DeVries H., van Santen S. et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit // Crit. Care Med. – 2006; 34: 2714–8. DOI: 10.1097/01.CCM.0000241155.36689.91.
- Bar-Dayyan Y., Wainstein J., Schorr L. et al. Hypoglycemia – simplifying the ways to predict an old problem in the general ward // Eur. J. Intern. Med. – 2018; 2 (8): 3–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.007>
- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования // Проблемы эндокринологии. – 2018; 64 (5): 286–91 [Samoilova I.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G. et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: the relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance imaging // Problems of endocrinology. – 2018; 64 (5): 286–91 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl9589>.
- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018; 118 (4): 48–51 [Samoilova Yu.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G. et al. Markers for cognitive impairments and variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2018; 118 (4): 48–51 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184148-51>.

30. Yeh J., Sung S., Huang H. et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Acta Diabetol.* – 2016; 53 (3): 377–92. DOI: 10.1007/s00592-015-0803-3.

31. Mattishent K., Loke Y. Meta-analysis: Association between hypoglycaemia and serious adverse events in older patients // *J. Diabetes Complications.* – 2016; 30 (5): 811–8. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.03.018.

32. Araque K., Kadayakkara D., Gigauri N. et al. Reducing severe hypoglycaemia in hospitalised patients with diabetes: Early outcomes of standardised reporting and management // *BMJ Open Qual.* – 2018; 7 (2): 4–7. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-000120.

33. Meulstee M., Whittemore R., Watts S. Development of an educational program on prevention of hypoglycemic events among elderly veterans with type 2 diabetes // *Diabetes Educ.* – 2015; 41 (6): 690–7. DOI: 10.1177/0145721715606805.

34. Meurer W., Tolles J. Logistic regression diagnostics: understanding how well a model predicts outcomes // *JAMA.* – 2017; 317 (10): 1068–9. DOI: 10.1001/jama.2016.20441.

35. Rondags S., de Wit M., van Tulder M. et al. HypoAware – a brief and partly web-based psycho-educational group intervention for adults with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes and problematic hypoglycaemia: design of a cost-effectiveness randomised controlled trial // *BMC Endocr. Disord.* – 2015; 15: 43–4. DOI: 10.1186/s12902-015-0035-0.

36. Tseng C., Soroka O., Maney M. et al. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk // *JAMA Intern. Med.* – 2014; 174 (2): 259–68. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12963.

37. McCoy R., Lipska K., Yao X. et al. Intensive treatment and severe hypoglycemia among adults with type 2 diabetes // *JAMA Intern. Med.* – 2016; 176 (7): 969–78. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2275.

38. Rodriguez-Gutierrez R., Lipska K., McCoy R. et al. Hypoglycemia as a Quality Measure in Diabetes Study Group. Hypoglycemia as an indicator of good diabetes care // *BMJ.* – 2016; 35 (2): 10–4. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.5046.

#### HYPOGLYCEMIA IN INPATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**N. Belyaeva**, Candidate of Medical Sciences

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

*Hypoglycemia is one of the most common adverse events in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and occurs more often than hyperglycemia-associated complications, especially among the elderly and patients with long-term DM. Every four emergency drug-related hospitalizations are associated with hypoglycemia; this rate is even higher in elderly patients. Severe hypoglycemia is strongly associated with injuries and the occurrence of ventricular arrhythmias, dementia, death, and worsens quality of life in patients. Treatment for hypoglycemia remains expensive. Severe hypoglycemia that is common in inpatients poses a significant threat to their health and requires systemic interventions for improving treatment outcomes.*

**Key words:** endocrinology, type 2 diabetes mellitus, hypoglycemia, risk factors, prognosis.

**For citation:** Belyaeva N. Hypoglycemia in inpatients with type 2 diabetes mellitus // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 22–25. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-06>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>

## Современные принципы ведения больных с описторхозом

**В. Цуканов**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

**Е. Горчилова**<sup>2</sup>,

**А. Васютин**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**Ю. Тонких**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,

**О. Ржавичева**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр

«Красноярский научный центр Сибирского отделения

Российской академии наук», обособленное подразделение

«Научно-исследовательский институт

медицинских проблем Севера», Красноярск

<sup>2</sup>Частное учреждение здравоохранения

«Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярск»

**E-mail:**

*Описторхоз – широко распространенное заболевание, повышающее вероятность развития фиброза и рака печени. Это обуславливает его высокую социально-экономическую значимость и необходимость усилий по решению проблемы. Анализируются базовые принципы диагностики описторхоза и его лечения, приводятся новые данные на эту тему.*

**Ключевые слова:** паразитология, описторхоз, овоскопия, дуоденальная желчь, празиквантел, фиброз печени.

**Для цитирования:** Цуканов В., Горчилова Е., Васютин А. и др. Современные принципы ведения больных с описторхозом // *Врач.* – 2019; 30 (12): 25–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>

**О**писторхоз – значимая для здравоохранения проблема. В мире около 17 млн человек инфицированы трематодами *Opisthorchiidae*, из них 1,6 млн страдают описторхозом, вызванным *O. felineus* [1]. Поскольку описторхии могут жить в организме человека до 25 лет, заболевание характеризуется длительным хроническим течением с развитием воспаления печени и желчевыводящих путей, дисплазией холангиоцитов, формированием перидуктального фиброза и интраэпителиальной неоплазии, которые в конечном счете могут обусловить рак желчных протоков – холангиокарциному (ХГК). Только в Таиланде от ХГК, ассоциированной с описторхозом, ежегодно погибают около 20 тыс. человек [2]. В последнее время появляются работы, сообщающие о вспышках описторхоза не только в Азии, но и в Европе [3]. В России к описторхозу не проявляется должного внимания.

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОПИСТОРХОЗА

Работа выполнена в рамках проекта «Иммунобиохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» при поддержке Красноярского государственного автономного учреждения (КГАУ) «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности» (Код заявки: 2019051404996).

Особенность клинической картины описторхоза — системный характер заболевания, проявляющийся поражением нескольких органов и систем, что провоцирует разнообразные и часто тяжелые осложнения, а также существенно затрудняет диагностику и терапию [4].

Инкубационный период от момента заражения составляет около 2–4 нед. Классическое течение заболевания имеет острую (начальную) и хроническую (позднюю) стадии. Однако у постоянно проживающего в эндемичных регионах населения и коренных жителей Севера заболевание часто имеет первично-хроническое, субклиническое течение с умеренными проявлениями астеновегетативного или диспепсического синдрома; случаи острой фазы регистрируются редко. Это объясняется специфической толерантностью к антигенам паразита, развивающейся на фоне ранней иммунизации, передаваемой трансплацентарно от инфицированной матери к ребенку в неонатальном периоде. Продолжающееся употребление рыбы и пребывание в эндемичном очаге ведет к так называемой суперинвазии (повторное заражение), что обуславливает прогрессирующее течение болезни. У мигрантов, напротив, заболевание чаще манифестирует остро и с яркими клиническими проявлениями, наиболее частая форма которых — холангиогепатит [5].

В настоящее время наиболее часто применяется классификация описторхоза Г.Ф. Белова и Ф.А. Фейгиновой (1969, 1971), согласно которой его подразделяют на острый и хронический. Острый описторхоз нередко протекает по типу аллергоза с разнообразными проявлениями от стертых форм до генерализованных реакций с полиорганной симптоматикой, степень выраженности которой зависит от количества инвазивного материала и иммунной реактивности пациента. Ведущие симптомы острого описторхоза — лихорадка, выраженная интоксикация, боли в правом подреберье. При осмотре может выявляться иктеричность кожных покровов, обложенность языка, тахикардия и артериальная гипотония, увеличение печени и селезенки. В крови у большинства больных определяется лейкоцитоз эозинофильного типа, что является важным дифференциально-диагностическим признаком. В зависимости от степени выраженности повышения температуры тела (до 37, 37–38, 38–38,5,  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ), эозинофилии (5–15; 15–30; 30–60 и 60–90%) и лейкоцитоза (количество лейкоцитов в норме, легкий, средний и тяжелый лейкоцитоз  $>10\text{--}12 \cdot 10^9/\text{л}$ ), изменений печеночных и воспалительных проб в биохимическом анализе крови, обе формы описторхоза по степени тяжести подразделяют на легкую, среднюю и тяжелую. Острый период продолжается 2–3 нед, затем температура нормализуется, а еще через 1–2 нед все симптомы могут полностью исчезнуть, и наступает вторичный, латентный период, длящийся от нескольких месяцев до нескольких лет.

Клиническая картина хронического описторхоза разнообразна. Возможны варианты, при которых на фоне отсутствия жалоб у пациента выявляются гепатомегалия и функциональные изменения печени. Для этой формы наиболее характерны симптомы холестаза (повышение уровня билирубина, гамма-глутаминтранспептидазы и щелочной фосфатазы). Преобладают симптомы нарушения деятельности гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы с клиникой хронического холецистита, гепатита, панкреатита, энтероколита [4]. Эозинофилия определяется примерно у 75% больных хроническим описторхозом. Проявление поражения ЖКТ — от функциональных расстройств

до выраженных воспалительных изменений; при этом часто наблюдаются эрозивно-язвенные повреждения слизистой желудка и кишечника. Возможны приступообразные боли по типу желчной (бескаменной) колики. Достаточно часто отмечаются выраженная астенизация, железодефицитная анемия, суставной синдром. Хронический описторхоз протекает с чередованием периодов ремиссий и обострений. Обострения провоцируются погрешностями в диете, инфекционными заболеваниями, тяжелыми физическими нагрузками, простудой, беременностью, приемом лекарств.

### ДИАГНОСТИКА

К основным методам диагностики описторхоза относят копроовоскопию и микроскопию дуоденального содержимого, к дополнительным — иммуноферментный анализ (ИФА) крови на наличие антител к описторхам. Инструментальные и общеклинические методы неспецифичны, но позволяют определить морфофункциональное состояние органов ЖКТ и степень нарушений их деятельности. Основное доказательство наличия инвазии — выявление яиц паразита в кале или дуоденальном содержимом. Но и эта «специфическая» паразитологическая диагностика имеет ряд сложностей и недостатков. Она может быть результативной лишь при достаточной интенсивности инвазии и только через 1–3 мес от ее начала.

Период размножения и продукции описторхами яиц имеет определенную фазовость, и соответственно они появляются в продуктах жизнедеятельности человека нерегулярно. При нарушениях желчеотделения и билиарной обструкции яйца паразитов могут и вовсе не попадать в кишечник, а следовательно, в дуоденальный секрет или кал. При этом размеры яиц *O. felinus* относительно мелкие (22–32 на 10–19 мкм) и не всегда хорошо определяются при микроскопии, хотя и имеют хорошо узнаваемую «внешность» с «крышечкой» [6]. Дуоденальное зондирование с целью определения паразитарных инвазий используется только в России и на территории бывшего СНГ. На Западе эта методика считается инвазивной и практически не применяется. Имеются единичные работы о микроскопии желчи и желчных камней, полученных в ходе холецистэктомии при ретроградной холангиопанкреатографии в очаге клонорхоза и подтверждающие высокую вероятность обнаружения паразитов именно в дуоденальном секрете [7]. Из 3 фракций желчи — порции А (дуоденальной), порции В (пузырной), порции С (печеночной) — 2 последние наиболее часто содержат описторхов и их яйца. Эффективность диагностики повышается при предварительном центрифугировании желчи перед микроскопией [8]. Метод дуоденального зондирования, кроме ценности с точки зрения непосредственного определения паразитов или их яиц, позволяет выявить нарушение сократительной и концентрационной функций желчного пузыря и сфинктера Одди, изменения литогенности желчи, признаки механического повреждения эпителия протоков, проявления воспаления в виде нарушения прозрачности желчи, появления клеток слущенного эпителия и лейкоцитоза.

Микроскопический метод обнаружения яиц описторхов в кале удобнее всего использовать в качестве диагностического теста из-за его доступности и дешевизны. Однако пациенты часто пренебрегают этим методом исследования либо ограничиваются однократным его применением. Вместе с тем интенсивность инвазии сильно влияет на точность исследования: чем она меньше, тем ниже чувствительность данного па-

разитологического теста [9]. Кроме того, возможны ошибки при микроскопической дифференцировке с яйцами других гельминтов [10].

Из серологических тестов в диагностике описторхоза наиболее активно применяется ИФА. Его диагностическая ценность выше в острую фазу болезни — более чем у 95% больных результат положительный и титр антител достаточно высок (1:400 — 1:800), при этом есть корреляция между уровнем IgG в крови и интенсивностью паразитарной инвазии.

### ЛЕЧЕНИЕ

Лечение описторхоза должно носить поэтапный характер [4]: на 1-м этапе проводится патогенетическая подготовительная терапия амбулаторно в течение как минимум 2 нед; на 2-м этапе пациентов госпитализируют для специфического лечения и на 3-м осуществляются реабилитационные мероприятия в поликлинических условиях с возможным последующим продолжением наблюдения, симптоматической и патогенетической терапии в профилактории или санатории. Лечебные мероприятия 1-го и 3-го этапов, как правило, однотипны и включают в себя по крайней мере 3 группы препаратов: гепатопротекторы, спазмолитики и желчегонные средства. Это обусловлено аналогичными задачами (дезинтоксикация и обеспечение адекватного оттока из желчевыводящих путей и панкреатических протоков). Из спазмолитиков применяются дротаверин — 40–80 мг 3 раза в день, мебеверин — 200 мг 2 раза в день, гимекромон — 200–400 мг 3 раза в день, гиосцина бутилбромид — 10 мг 3 раза в день, пинаверия бромид — 50–100 мг 3 раза в день. В качестве желчегонных средств могут назначаться как холеретики, так и холекинетики в зависимости от типа нарушения выделительной функции желчевыводящих путей. Широко применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг/сут 3 раза в день; в реабилитационном периоде можно принимать до полугода. В качестве цитопротекторов используются адеметионин — 400 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки (гептрал, гептор), силибинин (карсил) по 1 таблетке 3 раза в день. Празиквантел и в последнее время — трибендимидин признаны эффективными антигельминтиками для лечения описторхоза [11, 12].

В качестве препарата выбора для этиологического лечения трематодозов, включая описторхоз и клонорхоз, в мировой литературе называют празиквантел. Стандартная доза празиквантела, согласно международным рекомендациям, составляет 75 мг/кг на 3 приема в течение 1 дня, что приводит к уменьшению количества яиц как *O. viverrini*, так и *Clonorchis sinensis* на 98–99% [13]. Препарат является производным изохинолина, индуцирующим спастический паралич взрослых гельминтов и влияющим на все их формы. Изучение генома *O. felinus* в сравнении с *O. viverrini* и *C. sinensis* показало, что способность *O. felinus* к быстрому адаптивному ответу на лечение выше, чем у *O. viverrini* и *C. sinensis* [14]. Согласно российским рекомендациям, празиквантел обычно назначают в меньшей дозе — 60 мг/кг 3 раза в день после еды, а в случаях осложненного течения болезни лечение проводят по шадящей методике, при которой всю рекомендованную дозу делят на 6 приемов за 2 сут. Эффективность в обоих случаях одинакова и колеблется от 80 до 95,5%.

Важная составляющая 2-го этапа — его завершение проведением тюбажа или дуоденального зондирования для более успешной эвакуации обездвиженных паразитов через 3–4 ч после приема последней дозы препарата.

При лечении празиквантелом возможны нежелательные эффекты, возникающие с частотой от 35 до 65%, — астеновегетативный, абдоминальный болевой, цитолитический, гепатотоксический, фиброгенный, атопический и аллергический синдромы; могут также провоцироваться нарушения сердечного ритма, кожный зуд и др.

К специфическому лечению описторхоза имеются противопоказания и ограничения: у беременных в I триместре и кормящих матерей, лиц с нарушениями сердечного ритма, тяжелой сопутствующей патологией (декомпенсированные пороки сердца, тяжелые поражения почек и печени и др.); с осторожностью специфическое лечение назначают пациентам пожилого и старческого возраста.

Реабилитационный (восстановительный) этап начинается со 2-го дня и продолжается до 6 мес. Одна из основных задач после лечения празиквантелом — поддержание активного желчевыведения; 1-е место среди рекомендуемых мер отводится регулярному проведению тюбажа с ксилитом, сорбитом и т.д. Мы рекомендуем обычно следующую схему беззондового дуоденального зондирования: в течение 1-й недели — через день, затем — по 2 раза в неделю до конца 1-го месяца, далее — 1 раз в неделю до 2 мес, потом — 2 раза в месяц до 3 мес и 1 раз в месяц — до полугода. Больному рекомендуется в течение всего этого времени следить за регулярностью стула (при наличии запоров дополнительно назначают слабительные — лактитол, лактулоза, макрогол и др.). В первые дни после лечения возможно усиление аллергических реакций, нарастание интоксикации, что связано с дополнительным антигенным воздействием при гибели гельминтов. Поэтому, кроме триады, — желчегонные, спазмолитики и гепатопротекторы — может потребоваться усиление десенсибилизирующей (антигистаминные препараты, при необходимости — глюкокортикостероиды) и дезинтоксикационной (инфузии растворов, сорбенты) терапии. В комплексе реабилитационных мероприятий применяют также другие патогенетические средства по показаниям (прокинетики, панкреатические ферменты, кислотосупрессивные препараты и т.п.), а также физиотерапевтические процедуры.

Эффективность терапии оценивают через 4–6 мес после лечения больных хроническим описторхозом путем трехкратной копроовоскопии (с интервалом 7 дней) и (или) дуоденального зондирования. Успешное устранение инфекции, к сожалению, не приводит к защите от повторного заражения; при этом существует проблема возможной ассоциации повышения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы с проведением повторных курсов терапии празиквантелом [15]. В случае отсутствия эффекта или реинвазии описторхоза специфическую дегельминтизацию рекомендуется проводить не ранее чем через полгода от момента 1-го курса терапии.

### ПРОФИЛАКТИКА

Основа индивидуальной профилактики заражения описторхозом — исключение из рациона необеззараженной рыбы семейства карповых. Используют 3 способа обеззараживания рыбы от личинок: термическая обработка (варить не менее 20 мин после закипания воды, жарить с обеих сторон тонкими пластинами не менее 20 мин); замораживание (при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$  не менее 7 ч; при  $-28^{\circ}\text{C}$  — 32 ч) или крепкий засол: при  $2^{\circ}\text{C}$  в зависимости от массы рыбы (мелкую — в течение 14 дней, крупную — свыше 25 см — в течение 40 сут с добавлением 2 кг соли на 10 кг рыбы) в соответствии с санитарными правилами и нормами. Име-

ются данные о высокой эффективности воздействия СВЧ-излучения на метацеркарии при обработке в микроволновой печи: обработка рыбы без чешуи массой 400 г в течение около 4 мин при температуре 800°C ведет к их полной гибели еще до момента готовности рыбы к употреблению в пищу. В эксперименте подопытных животных не удалось заразить выделенными после этой процедуры личинками. Такая обработка особенно рекомендуется в домашних условиях [16].

Описторхоз в России и во всем мире широко распространен и остается сложной для диагностики и лечения клинической проблемой в связи с формированием фиброза и рака печени; он часто приводит к тяжелым осложнениям, инвалидизации и летальным исходам. Необходим поиск новых подходов к диагностике, лечению и профилактике этого паразитоза. Анализ научной медицинской литературы показывает заинтересованность здравоохранения многих стран в решении этих вопросов.

\*\*\*

*Проект «Иммуно-биохимическая модель прогнозирования выраженности предраковых изменений в печени у больных хроническим описторхозом» выполнен при поддержке Красноярского краевого фонда науки (Код заявки: 2019051404996).*

*Авторы не имеют финансовых и иных конфликтных интересов.*

## Литература/Reference

1. Pakharukova M., Mordvinov V. The liver fluke *Opisthorchis felineus*: biology epidemiology and carcinogenic potential // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2016; 110 (1): 28–36. DOI: 10.1093/trstmh/trv085.
2. Saijuntha W., Sithithaworn P., Kiatsopit N. et al. Liver Flukes: Clonorchis and *Opisthorchis* // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019; 1154: 139–80. DOI: 10.1007/978-3-030-18616-6\_6.
3. Pozio E., Armignacco O., Ferri F. et al. *Opisthorchis felineus*, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union // *Acta Trop.* – 2013; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
4. Edwards S., Spofford E., Price C. et al. *Opisthorchiasis*-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer // *Adv. Parasitol.* – 2018; 101: 149–76. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.05.006.
5. Sripa B., Tangkawattana S., Brindley P. Update on Pathogenesis of *Opisthorchiasis* and Cholangiocarcinoma // *Adv. Parasitol.* – 2018; 102: 97–113. DOI: 10.1016/bs.apar.2018.10.001.
6. Gómez-Morales M., Ludovisi A., Amati M. et al. Validation of an excretory/secretory antigen based-ELISA for the diagnosis of *Opisthorchis felineus* infection in humans from low trematode endemic areas // *PLoS One.* – 2013; 8 (5): e62267. DOI: 10.1371/journal.pone.0062267.
7. Qiao T., Ma R., Luo X. et al. Microscopic examination of gallbladder stones improves rate of detection of *Clonorchis sinensis* infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2013; 51 (8): 2551–5. DOI: 10.1128/JCM.00946-13.

8. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов. Методические указания. МУК 4.2.3145-13. (утв. Роспотребнадзором 26.11.2013) [дата обращения 14.10.2019] [Laboratory diagnosis of helminthiasis and protozoa. Guidelines (in Russ.)]. Доступно на / Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200110752>

9. Sithithaworn P., Tesana S., Pipitgool V. et al. Relationship between faecal egg count and worm burden of *Opisthorchis viverrini* in human autopsy cases // *Parasitology.* – 1991; 102 Pt. 2: 277–81. DOI: 10.1017/s0031182000062594.

10. Lee J., Jung B., Lim H. et al. Comparative morphology of minute intestinal fluke eggs that can occur in human stools in the republic of Korea // *Korean J. Parasitol.* – 2012; 50 (3): 207–13. DOI: 10.3347/kjp.2012.50.3.207.

11. Duthaler U., Sayasone S., Vanobbergen F. et al. Single-Ascending-Dose Pharmacokinetic Study of Tribendimidine in *Opisthorchis viverrini*-Infected Patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2016; 60 (10): 5705–15. DOI: 10.1128/AAC.00992-16.

12. Pakharukova M., Samsonov V., Serbina E. et al. A study of tribendimidine effects in vitro and in vivo on the liver fluke *Opisthorchis felineus* // *Parasit. Vectors.* – 2019; 12 (1): 23. DOI: 10.1186/s13071-019-3288-z.

13. Keiser J., Utzinger J. The drugs we have and the drugs we need against major helminth infections // *Adv. Parasitol.* – 2010; 73: 197–230. DOI: 10.1016/S0065-308X(10)73008-6.

14. Ershov N., Mordvinov V., Prokhortchouk E. et al. New insights from *Opisthorchis felineus* genome: update on genomics of the epidemiologically important liver flukes // *BMC Genomics.* – 2019; 20 (1): 399. DOI: 10.1186/s12864-019-5752-8.

15. Sripa B., Brindley P., Mulvenna J. et al. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer // *Trends Parasitol.* – 2012; 28 (10): 395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006.

16. Пельгунов А.Н., Одоевская И.М., Хрусталева А.В. Влияние СВЧ-излучения на личиночные стадии гельминтов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017; 18: 341–3 [дата обращения 14.10.2019] [Pel'gunov A.N., Odoyevskaya I.M., Khrustaleva A.V. Effect of microwave radiation on helminth larvae // *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami.* – 2017; 18: 341-3. (in Russ.)]. Доступно на / Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30283703\\_57482583.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30283703_57482583.pdf)

## CURRENT PRINCIPLES OF MANAGEMENT IN PATIENTS WITH OPISTHORCHIASIS

Professor V. Tsukanov<sup>1</sup>, MD; E. Gorchilova<sup>2</sup>; A. Vasyutin<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Yu. Tonkikh<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; O. Rzhavicheva<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Research Institute for Medical Problems of the North (Separate Subdivision), Federal Research Center «Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences»

<sup>2</sup>Private Healthcare Facility «Clinical Hospital», RZhD-Meditsina, City of Krasnoyarsk

*Opisthorchiasis is a widespread disease that increases the likelihood of developing fibrosis and liver cancer. This determines its high socioeconomic significance and the need for efforts to solve the problem. The basic principles of the diagnosis of opisthorchiasis and its treatment are analyzed; new evidence on this topic are presented*

**Key words:** parasitology, opisthorchiasis, ovsoscopy, duodenal bile, praziquantel, liver fibrosis.

**For citation:** Tsukanov V., Gorchilova E., Vasyutin A. et al. Current principles of management in patients with opisthorchiasis // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 25–28. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-07>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-08>

## Проблемы терапии пациентов с гипоперфузией головного мозга на фоне артериальной гипертензии

**В. Скворцов**, доктор медицинских наук,  
**М. Луньков**

Волгоградский государственный медицинский университет  
**E-mail:** vskvortsov1@ya.ru

*Освещены вопросы, связанные с особенностями гипоперфузии головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией. Рассмотрена рациональность применения препаратов нейропротективного ряда для коррекции и повышения устойчивости нервной ткани к ишемии.*

**Ключевые слова:** неврология, артериальная гипертензия, хроническая гипоксия, гипоперфузия, головной мозг, нейропротекторы, кавинтон.

**Для цитирования:** Скворцов В., Луньков М. Проблемы терапии пациентов с гипоперфузией головного мозга на фоне артериальной гипертензии // Врач. – 2019; 30 (12): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-08>

Повышенное АД и артериальная гипертензия (АГ) являются мощными факторами риска (ФР) развития инсульта, скрытой цереброваскулярной болезни, снижения когнитивных функций (КФ) и формирования деменции. Гипертоническая болезнь (ГБ) считается ФР развития болезни Альцгеймера (БА) и сосудистой деменции; существует предположение, что гипоперфузия головного мозга (ГМ), связанная с ГБ и другими сердечно-сосудистыми ФР, может быть критическим обстоятельством, приводящим к развитию всех форм деменции. Действительно, обнаружено, что гипоперфузия ГМ предшествует патогенным изменениям морфологии мозга на срок до 2 лет и может предвещать клинические проявления деменции [1, 2].

Приблизительно 1 из 3 взрослых в мире страдает ГБ и почти 50% этих людей не контролируют ее. Актуальность этой проблемы высока, так как ГБ повышает риск наступления смерти и приводит к таким хроническим заболеваниям, как сердечно-сосудистые с плохими нейрокогнитивными исходами, включая повышенный риск развития БА и сосудистой деменции.

Данные последних лет показывают, что ГБ также может быть связана с уменьшением толщины кортикального слоя коры ГМ [2], что происходит из-за уменьшения мозгового кровотока в корковых и подкорковых структурах, причем специфические эффекты обнаруживаются в лобной и височной долях ГМ [14]. У лиц, чувствительных к более низким уровням перфузии мозга (например, у носителей апополипротеина E epsilon 4), наблюдаются также уменьшение толщины областей ГМ (например, медиальной префронтальной коры) и БА [2, 3].

### ОСОБЕННОСТИ КРОВОТОКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ

Окклюзионное заболевание церебральных артерий и хроническая гипоперфузия ГМ часто встречаются у взрослых с заболеваниями крупных и мелких сосудов, что связано с повышенным риском развития инсульта и когнитивных нарушений (КН). В ответ на хроническую гипоксию ГМ сосуды подвергаются адаптивному ответу, включающему в себя расширение коллатеральных сосудов (артериогенез), которые могут восстановить нормальный мозговой кровоток в течение нескольких недель. Считается, что артериогенез первичных и вторичных коллатералей в ответ на хроническую гипоперфузию защищает от ишемического повреждения. Процесс артериогенеза в ответ на хроническую гипоперфузию протекает в коллатералях; наблюдается каскад событий: активация эндотелиальных клеток, увеличение количества моноцитов и полиморфноядерных клеток и высвобождение различных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что приводит к расширению сосудов [3, 4].

Кровоснабжение паренхимы ГМ осуществляется через перфорирующие и паренхиматозные артериолы, которые разветвляются от пиальных сосудов под прямым углом и напрямую соединяют сосуды пиальной поверхности с капиллярным руслом. Важно отметить, что структурные и функциональные изменения в паренхиматозных артериолах являются ключевыми признаками ишемической церебральной болезни; происходят ремоделирование артериолярной стенки, уменьшение диаметра просвета, потеря ауторегуляции и локальное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что, как считается, лежит в основе поражения белого вещества ГМ и КН. Кроме того, существуют данные, что артериогенез как первичных (виллизиев круг), так и вторичных (лептоменингеальные анастомозы) коллатералей в ответ на хроническую гипоперфузию нарушается во время колебаний давления, в частности при гипертонических кризах [5].

Вся ЦНС очень чувствительна к изменениям концентрации кислорода из-за высокого уровня его внутреннего потребления. Поэтому во время гипоксических эпизодов мозг использует ключевые адаптивные механизмы, которые позволяют ему выживать и поддерживать гомеостаз [6].

Любой защитный механизм, вызванный гипоксией, должен в принципе быть сосредоточен на восстановлении измененного баланса  $O_2$ . В случае гипоксии эта цель может быть достигнута путем уменьшения потребления  $O_2$ , увеличения его поступления или комбинации обоих процессов. Известна способность снижения потребности в  $O_2$  благодаря состоянию, называемому гипометаболизмом, но в мозге человека это состояние связано с почти немедленным возникновением неврологических расстройств. Потребность в  $O_2$  может быть уменьшена также вследствие увеличения набора анаэробных механизмов, но в ткани мозга переключение с аэробов на анаэробы имеет ограниченную ценность из-за его пониженной гликолитической способности, что ухудшает этот вид защиты. Действительно, дефицит  $O_2$  всегда связан с ранними признаками сбоя, представленными заметным падением pH и уровня креатинфосфата в тканях, сопровождаемым почти немедленной дисфункцией  $Na^+/K^+$  АТФазы, которая в конечном счете приводит к летальному дисбалансу ионов [7].

Важным моментом в реакции организма на окружающую среду и системные изменения является то, что сенсорная система запускает выбранные молекулярные и клеточные механизмы, нацеленные на выживание, в ответ на обнаруженное

изменение. В мозге наличие механизмов, которые быстро обнаруживают изменения в подаче  $O_2$  и управляют этой реакцией, имеет решающее значение для сохранения жизнеспособности. Кратковременная гипоксия ощущается при модулировании нескольких реакций, в первую очередь катализируемых NADPH-оксидазой, оксидом азота (NO) и оксигеназой (HO) [8].

Сигнальный путь протеинкиназы В (PKB-Akt) играет ключевую роль в выживании широкого спектра нейрональных клеток. Передача сигналов, управляемая Akt, известной также как PKB-Akt, серин/треонинкиназа, участвует в различных нейрональных защитных механизмах, включая механизмы, опосредованные фактором роста нервов, инсулиноподобным фактором роста-1, аденозином и ингибиторами ренина [9].

В дополнение к сигнальному пути PKB-Akt другими важными средствами выживания, вовлеченными в нейропротекцию против гипоксии, являются митогенактивируемые протеинкиназы (MAPKs), семейство серин/треонинкиназ, которая включает в себя внеклеточные регулируемые сигналом киназы (ERK1/2). В клетках корковых нейронов, испытывающих гипоксию в течение 24 ч, передача сигналов ERK и ее восходящая MAPK/внеклеточная регулируемая сигналом киназа — MEK обеспечивают защиту посредством фосфорилирования/инактивации Bad — члена проапоптотического механизма. Путь MAPK необходим также для активации нейротрофического фактора мозга (BDNF), который отображает соответствующие нейропротективные функции [10, 11].

Эритропоэтин (Еро), широко известный как плейотропный цитокин, продуцируемый в почках, отвечает за эритропоэз посредством взаимодействия с Еро-рецептором (ЕроR) предшественников эритроида. Эритропоэтин также продуцируется в астроцитах и нейронах мозга, а ЕроR экспрессируется в мозге. Обнаружено, что связывание Еро-ЕроR, локализованное в нескольких областях ГМ, активируется в условиях гипоксии. Повышенная регуляция системы Еро-ЕроR в ишемическом/гипоксическом мозге человека дополнительно указывает на ключевую роль этой системы в эндогенной нейропротекции [12].

Глобин позвоночных с высоким сродством к  $O_2$ , а именно — нейроглобин (Ngb) экспрессируется в нейронах областей коры ГМ, а также в подкорковых структурах, таких как таламус и гипоталамус, ядра черепных нервов в стволе мозга и мозжечке. Предполагается, что Ngb, индуцированный гипоксией и ишемией, защищает нейроны от гипоксической и ишемической гибели клеток [13].

В генезе КН церебрально-сосудистого генеза главная роль отводится ишемическим поражениям ГМ как очагового, так и диффузного характера. Особое значение придается подкорковым поражениям. Основные патогенетические факторы — АГ и гипогликолиоз сосудов. В этих условиях, когда имеют место повышение АД, сердечная недостаточность, неадекватная гипотензивная терапия, циркадные колебания АД, возникает гипоперфузия в зонах терминального кровотока (глубинные структуры). Маркером наличия хронической ишемии является лейкоареоз как нейровизуализационный признак демиелинизации, глиоза, расширения периваскулярных пространств.

Сосудистая деменция выявляется у 20% всех больных деменцией [8]. **Сосудистая деменция у пожилых людей является 2-й по частоте деменцией после БА** [9]. При этом более чем у 70% пациентов с АГ эта патология наблюдается без

предварительного инсульта. Отмечается корреляция между выраженностью сосудистой деменции и уровнем систолического АД. Неблагоприятным фактором является как высокое, так и низкое АД. Важен и возраст пациентов. Деменция встречается у 4% пожилых людей независимо от уровня АД [10].

Церебральная гипоперфузия и нарушенная аутофагия — 2 этиологических фактора, идентифицированные как связанные с развитием БА. К ним относятся также индукция окислительного стресса, накопление и обострение Аβ, гиперфосфорилирование Тау, синаптическая дисфункция, потеря нейронов, поражение белого вещества и нейроинфламация. Генез мнестико-интеллектуальных расстройств обусловлен не столько первично-дегенеративными, сколько сосудистыми изменениями, особенно на уровне микроциркуляторного русла. Кроме того, нейроиммунный компонент усиливает цереброваскулярную патологию, что приводит к деменции и БА.

Участие сосудистых факторов в развитии БА наиболее важно в среднем возрасте, в то время как в пожилом возрасте их значимость в возникновении БА снижается. По-видимому, сосудистые ФР могут «подталкивать» дегенеративный процесс на его ранней (доклинической) стадии, причем эта связь может быть не опосредована цереброваскулярной патологией [14]. В пожилом возрасте сосудистые ФР могут способствовать прогрессированию когнитивного дефицита при уже развившейся БА, поэтому нуждаются в коррекции в той же степени, что и в более молодом возрасте.

Меры по коррекции сосудистых ФР играют важную роль в профилактике БА, так как могут замедлить темпы роста ее «эпидемии». Так, данные математического моделирования показали, что сокращение ФР на 25% позволит уменьшить численность больных БА в мире на 3 млн, а сокращение на 10% снизит их численность на 1,1 млн [15].

### ТЕРАПИЯ

Воздействие гипертонии на мозг может быть снижено с помощью медикаментозной терапии. Предполагается, что прием нейрометаболических препаратов пожилыми людьми снижает риск возникновения инсульта, а также развития деменции. Один из самых популярных и хорошо зарекомендовавших себя препаратов — винпоцетин. Его основной нейропротективный эффект определяется его фармакодинамическими особенностями, которые соотносятся с естественными механизмами адаптации нейронов к хронической гипоксии. Нейропротективное действие винпоцетина реализуется благодаря снижению неблагоприятного цитотоксического влияния возбуждающих аминокислот. Препарат блокирует  $Na^+$ - и  $Ca^{2+}$ -каналы и NMDA- и AMPA-рецепторы; стимулирует метаболизм в ГМ — увеличивает захват и потребление глюкозы и кислорода; повышает толерантность к гипоксии; увеличивает транспорт глюкозы — единственного источника энергии для ткани ГМ; через ГЭБ смещает метаболизм глюкозы в сторону энергетически более выгодного аэробного пути; селективно ингибирует  $Ca^{2+}$ -кальмодулинзависимую от циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) фосфодиэстеразу (ФДЭ); повышает обмен серотонина и норадреналина в ГМ; стимулирует норадренергическую нейромедиаторную систему и оказывает антиоксидантное действие.

Препарат улучшает микроциркуляцию в ГМ благодаря ингибированию агрегации тромбоцитов, снижению патологически повышенной вязкости крови, увеличению де-

формируемости эритроцитов и ингибированию обратного захвата аденозина; способствует переходу кислорода в клетки за счет снижения сродства к нему эритроцитов; избирательно увеличивает мозговой кровоток, снижая церебральное сосудистое сопротивление без существенного влияния на системные показатели кровообращения (АД, сердечный выброс, частота сердечных сокращений, общее периферическое сосудистое сопротивление); не вызывает эффекта «обкрадывания».

Препарат оказывает прямое вазодилатирующее и спазмолитическое действие на сосуды мозга. Один из типичных механизмов действия миотропных вазодилаторов – блокада ФДЭ циклических нуклеотидов ( $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимый тип) с накоплением цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов. Винпоцетин способен перераспределять и усиливать кровообращение к синдромсвязанным (поврежденным) участкам ГМ без эффекта «обкрадывания» интактных (здоровых) областей мозга и других участков тела [14].

Винпоцетин активизирует дефицитный обмен веществ и увеличивает энергетическую емкость мозга путем улучшения утилизации глюкозы, кислорода и темпов синтеза аденозинтрифосфата. С помощью позитронно-эмиссионной томографии изучалось влияние терапии винпоцетином на метаболизм глюкозы у пациентов с перенесенным инсультом. Определено, что терапия препаратом увеличивала доставку глюкозы (одновременно захват и высвобождение) через ГЭБ всего мозга в целом [15].

Винпоцетин оптимизирует метаболизм ГМ путем улучшения пластических свойств эритроцитов, уменьшения вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов. Уменьшение эластичности эритроцитов и их последующая ригидность – один из основных факторов, способствующих развитию отдельных сосудистых заболеваний мозга, в частности инсульта. В то же время отмечено, что упругость эритроцитов может изменяться под воздействием терапии, благодаря чему улучшается микроциркуляция в капиллярах ГМ и как следствие – подача кислорода и глюкозы [16].

Винпоцетин увеличивает концентрацию нейромедиаторов норадреналина, допамина, ацетилхолина и серотонина, вовлеченных в процесс формирования сложных интегративных процессов. *Locus coeruleus* – билатеральный участок синеватого цвета, находящийся в дорсальных отделах ромбовидной ямки стволовой части мозга и проецирующийся в области сосредоточения главного двигательного и среднемозгового тракта ядер тройничного нерва. Необходимо учитывать, что *locus coeruleus* вовлечен в тонкие механизмы, регулирующие поведение, обучаемость, память, эмоции (беспокойство, напряжение и др.), пробуждение и автономную ауторегуляцию [17].

Винпоцетин обладает антиоксидантными свойствами. Он функционирует как мощный антиоксидант и предотвращает повреждение клеток мозга циркулирующими свободными радикалами, а также как производное алкалоидов барвинка является потенциальным блокатором натриевых каналов, что, по-видимому, и обуславливает его положительный фармакологический и терапевтический эффекты при нарушении ментальных способностей [18].

Винпоцетин обладает свойствами антагониста кальция. Механизм действия блокаторов кальциевых каналов связан с блокадой высокопороговых потенциалзависимых кальциевых каналов, пронизывающих мембраны нервных клеток. Взаимодействие кальция с анионными группиров-

ками белковых молекул способствует переводу ферментов в активное состояние, что сопровождается активацией кальцийзависимого метаболизма. Особое значение имеет комплекс кальция с белком кальмодулином, который контролирует активность многих биохимических процессов. Хорошо известна роль кальция в электрической активности клеток, поскольку кальций несет в клетку положительные заряды и усиливает деполяризацию. Высокозависимы от внутриклеточной концентрации катиона многие ферменты, активация которых опосредует развитие физиологических эффектов [19].

Винпоцетин рекомендуется применять в следующих случаях: при нарушениях кровоснабжения ГМ разного характера; церебральном инсульте; склеротических поражениях сосудистой системы мозга; транзиторной ишемии мозга; нарушении мозговой деятельности при большом количестве очагов патологии; сочетании повышенного кровяного АД и травм ГМ; нарушениях психики и работы ЦНС вследствие цереброваскулярной недостаточности (забывчивость, мигреноподобные состояния, нарушения движений); склеротических состояниях в области органа зрения; в случаях тугоухости, вызванной нарушениями проходимости сосудов, а также возрастными изменениями.

Результаты многочисленных клинических исследований позволяют сделать вывод о достаточно высокой эффективности винпоцетина при лечении пациентов с разными формами цереброваскулярной патологии, в частности с дисциркуляторной энцефалопатией. Оптимальная доза – 3 таблетки препарата в сутки. Суточная доза может корректироваться в зависимости от индивидуальной переносимости, а также с учетом одновременного назначения иных лекарственных препаратов, оказывающих влияние на АД, мозговое кровообращение, состояние системы гемостаза.

Длительность курса лечения определяется характером и выраженностью неврологического дефицита. У ряда пациентов целесообразно приурочить курсовой прием винпоцетина к повышенным физическим и эмоциональным нагрузкам, метеорологически неблагоприятным периодам, сопровождающимся нестабильностью барометрического давления (осень, весна) [20].

Таким образом, гипоксическое состояние ГМ при любых патологических состояниях, в частности при ГБ, запускает целый каскад сложных и взаимосвязанных механизмов, направленных на компенсацию данного состояния и недопущение гибели нейронов. Важен правильный выбор препаратов с доказанной эффективностью, способных поддержать естественные механизмы саморегуляции и не допускать их срывов. Грамотный подход к лечению ГБ и аддитивной терапии в объеме нейропротекторов может способствовать не только улучшению состояния и КФ у пациентов в данный момент, но и производить мощный профилактический эффект в отдаленном периоде.

\* \* \*

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература/Reference

1. Akopov S.E., Gabrielian E.S. Effects of aspirin, dipyridamole, nifedipine and cavinton which act on platelet aggregation induced by different aggregating agents alone and in combination // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1992; 42 (3): 257–9. DOI: 10.1007/bf00266344.
2. Alzheimer's Treatment Guidelines from the UK and US // Drugs Ther. Perspect. – 2008; 11 (3): 8–9.

3. Arango V., Underwood M., Mann J. Fewer pigmented neurons in the locus coeruleus of uncomplicated alcoholics // *Brain Res.* – 1994; 650 (1): 1–8. DOI: 10.1016/0006-8993(94)90199-6.

4. Aronson M. Does excessive television viewing contribute to the development of dementia? // *Med. Hypotheses.* – 1993; 41 (5): 465–6.

5. Baldwin D., Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1995; 9 (Suppl. 4): 41–5.

6. Balestreri R., Fontana L., Astengo F. A double-blind placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1987; 35: 425–30. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1987.tb04664.x.

7. Bencsath P., Debreczeni L., Takacs L. Effect of ethyl apovincamate on cerebral circulation of dogs under normal conditions and in arterial hypoxia // *Arzneim.-Forsch.* – 1976; 26 (10a): 1920–3.

8. Bereczki D., Fekete I. A systematic review of vinpocetine therapy in acute ischemic stroke // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1999; 55 (5): 349–52. DOI: 10.1007/s002280050639.

9. Bhatti J., Hindmarch I. Vinpocetine effects on cognitive impairments produced by flunitrazepam // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1987; 2: 325–31.

10. Biro K. et al. Protective activity of ethyl apovincamate on ischemic anoxia of the brain // *Arzneim.-Forsch.* – 1976; 26 (10a): 1918–20.

11. Bowler J., Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia // *Baill. Clin. Neurol.* – 1995; 4 (2): 357–76.

12. Алексеева Н.С., Кистенев Б.А. Применение кавинтона для лечения сосудистых заболеваний головного мозга с учетом возрастных особенностей / М., 1983; с. 57–63 [Alekseeva N.S., Kistenev B.A. *Primenenie kavintona dlya lecheniya sosudistykh zabolevaniy golovnogo mozga s uchetom voznrastnykh osobennostei* / М., 1983; с. 57–63 (in Russ.)].

13. Берзиньш Ю.Э. Очерки клинической биохимии острого нарушения мозгового кровообращения / Рига, 1977; с. 27 [Berzin'sh Yu.E. *Ocherki klinicheskoi biokhimii ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya* / Riga, 1977; с. 27 (in Russ.)].

14. Буканова Ю.Н., Солнцева Е.И. Ноотроп винпоцетин блокирует калиевый ток задержанного выпрямления сильнее, чем высокопороговый кальциевый ток // *Журн. высшей нервной деят.* – 1996; 46 (5): 911–6 [Bukanova Yu.N., Solntseva E.I. *Nootrop vinpotsetin blokruet kalievyy tok zaderzhannogo vpyramleniya sil'nee, chem vysokoporogovyy kal'tsievyy tok* // *Zhurn. vysshei nervnoi deyat.* – 1996; 46 (5): 911–6 (in Russ.)].

15. Буканова Ю.В., Солнцева Е.И., Скребицкий В.Г. Влияние винпоцетина на различные типы высокопорогового калиевого тока нейронов моллюска // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины.* – 1998; 126 (10): 408–12 [Bukanova Yu.V., Solntseva E.I., Skrebitskii V.G. *Vliyanie vinpotsetina na razlichnye tipy vysokoporogovogo kalievogo toka neuronov mollyuska* // *Byull. eksperim. biol. i meditsiny.* – 1998; 126 (10): 408–12 (in Russ.)].

16. Бурцев Е.М., Савков В.С., Шпрах В.В. и др. 10-летний опыт применения кавинтона при цереброваскулярных нарушениях // *Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 1992; 92 (1): 56–60 [Burtsev E.M., Savkov V.S., Shprakh V.V. et al. *Ten years of experience gained with the use of cavinton in cerebrovascular diseases* // *Zhurn. nevropatol. i psikihiat. im. S.S. Korsakova.* – 1992; 92 (1): 56–60 (in Russ.)].

17. Весельский И.Ш., Саник А.В. Коррекция нарушения микроциркуляции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // *Врачебное дело.* – 1991; 7: 85–7 [Vesel'skii I.Sh., Sanik A.V. *Korreksiya narusheniya mikrotsirkulyatsii u bol'nykh s distsirkulyatornoi entsefalopatiei* // *Vrachebnoe delo.* – 1991; 7: 85–7 (in Russ.)].

18. Гафуров Б.Г., Бусаков Б.С. Состояние неспецифических систем мозга при первичных проявлениях недостаточности мозгового кровоснабжения и циркуляторной энцефалопатии // *Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова.* – 1992; 92 (1): 38–40 [Gafurov B.G., Busakov B.S. *Sostoyanie nespetsificheskikh sistem mozga pri pervichnykh proyavleniyakh nedostatochnosti mozgovogo krovosnabzheniya i tsirkulyatornoi entsefalopatii* // *Zhurn. nevropatol. i psikihiat. im. S.S. Korsakova.* – 1992; 92 (1): 38–40 (in Russ.)].

19. Дутов А.А., Голтваница Г.А., Волкова В.А. и др. Кавинтон в профилактике судорожного синдрома у детей с анамнезом родовой травмы // *Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* – 1991; 91 (8): 21–2 [Dutov A.A., Goltvanitsa G.A., Volkova V.A. i dr. *Kavinton v profilaktike sudorozhnogo sindroma u detei s anamnezom rodovoi travmy* // *Zhurn. nevropatol. i psikihiat. im. S.S. Korsakova.* – 1991; 91 (8): 21–2 (in Russ.)].

20. Зозуля И.С., Зозуля А.А., Шевченко В.А. и др. О лечении больных гипертонической болезнью с неврологическими нарушениями // *Врачебное дело.* – 1990; 10: 58–60 [Zozulya I.S., Zozulya A.A., Shevchenko V.A. i dr. *O lechenii bol'nykh gipertonicheskoi boleznyu s nevrologicheskimi narusheniyami* // *Vrachebnoe delo.* – 1990; 10: 58–60 (in Russ.)].

## ТHERAPY PROBLEMS IN PATIENTS WITH CEREBRAL HYPOPERFUSION IN THE PRESENCE OF HYPERTENSION

V. Skvortsov, MD; M. Lunkov

Volgograd State Medical University

*The paper highlights issues on the features of cerebral hypoperfusion in hypertensive patients. It considers the rational use of neuroprotective drugs to correct and increase the resistance of nerve tissue to ischemia.*

**Key words:** neurology, hypertension, chronic hypoxia, hypoperfusion, brain, neuroprotective agents, cavinton.

**For citation:** Skvortsov V., Lunkov M. *Therapy problems in patients with cerebral hypoperfusion in the presence of hypertension* // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 29–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-08>

## 116 Весенняя Международная Сессия Национальной Школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

### Клинические разборы в гастроэнтерологии

28.02.20 пятница Сердце и Желудочно-кишечный тракт

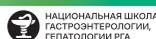
29.02.20 суббота Болезнь Крона и Язвенный Колит

01.03.20 воскресенье K Fe Cu Элементы  
таблицы Д. И. Менделеева  
в организме человека и их  
роль в норме и патологии

28, 29 февраля,  
1 марта 2020 г.

РФ, г. Москва,  
Б/ц отеля Холидей Инн  
Москва-Сокольники,  
Русаковская, 24

gastrohep.ru



<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>

## Применение комбинированного инновационного препарата для лечения артериальной гипертензии

Т. Потупчик<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
Л. Эверт<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
О. Аверьянова<sup>3</sup>,  
Ю. Ахмельдинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

<sup>3</sup>Красноярский межрайонный родильный дом №4  
E-mail: potupchik\_tatyana@mail.ru

*Рассмотрены особенности применения комбинированного инновационного антигипертензивного препарата (амлодипин + индапамид + лизиноприл), который может обеспечить целевой уровень АД у пациентов с трудноконтролируемой формой артериальной гипертензии, более эффективную защиту органов-мишеней. Действующие вещества, входящие в состав комбинированного препарата, вызывают потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличивают комплаентность базисной терапии и снижают риск побочных явлений.*

**Ключевые слова:** кардиология, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, целевой уровень АД.

**Для цитирования:** Потупчик Т., Эверт Л., Аверьянова О. и др. Применение комбинированного инновационного препарата для лечения артериальной гипертензии // Врач. – 2019; 30 (12): 33–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>

Контроль за целевым уровнем АД – важнейшее условие снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и угрозы смерти. Прогноз артериальной гипертензии (АГ) определяется поражением органов-мишеней, что зависит не только от степени и длительности гипертензии, но и от контролируемости болезни [3]. Изменения в головном мозге, сердце, глазах, почках и сосудах у больных АГ могут быть результатом постоянного повышенного АД, а также генетических изменений, которые одновременно обеспечивают рефрактерность к лечению и поражение органов-мишеней [43].

Результаты крупных контролируемых клинических исследований, а также выполненных в разных странах мира фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с АГ I степени и практически всем пациентам с АГ II–III степени для достижения оптимального контроля АД необходимо одновременно принимать не менее 2 антигипертензивных препаратов [8, 24, 36, 38].

Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение антигипертензивных средств с разными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов-мишеней, снижает частоту побочных эффектов [5, 15, 37].

Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность больных лечению. Один из путей решения данной проблемы – использование фиксированных комбинаций лекарственных средств (ЛС). В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке в виде комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой представлены практически все рациональные сочетания гипотензивных средств, и одна из основных комбинаций – сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК). Однако в реальной клинической практике не всегда в полной мере используются возможности комбинированной фармакотерапии больных АГ с применением фиксированных комбинаций ЛС.

Многочисленные клинические исследования показали, что монотерапия способна эффективно контролировать уровень АД лишь у 40–50% больных. Согласно результатам ряда исследований, от 35 до 70% пациентов с АГ нуждаются в назначении комбинированной гипотензивной терапии [18]. Синергизм действия препаратов, входящих в состав комбинаций, позволяет применять их в низких дозах, добиваясь при этом лучшего антигипертензивного эффекта, чем при полной дозой монотерапии. В случае применения низкодозовых комбинаций препаратов не только достигается потенцирование антигипертензивного эффекта и увеличение числа больных, приверженных терапии, но и снижается риск побочных явлений [16, 18, 34].

О.П. Стрилец и соавт. определили количество действующих веществ в комбинированных ЛС антигипертензивного действия; оказалось, что содержание лизиноприла дигидрата, амлодипина безилата и индапамида в перерасчете на 1 таблетку соответствует нормативной документации [19].

С.А. Гридина и соавт. изучили клиническую эффективность свободных и фиксированных комбинаций антигипертензивных средств у 120 больных АГ высокого и очень высокого риска. Использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла обеспечивало достоверно более выраженный антигипертензивный эффект и более раннее достижение целевого уровня АД, чем варианты фармакотерапии, основанные на свободных комбинациях амлодипина и лизиноприла или рамиприла [4].

А.В. Сафроненко и соавт. установили, что в случае применения комбинированных антигипертензивных препаратов возможно преодоление рефрактерности АГ. Использование амлодипина, лизиноприла и индапамида после курсового лечения благоприятно действовало на системную гемодинамику: снижались АД, его вариабельность, нормализовался его суточный профиль [17].

Е.И. Харьков и Е.Л. Давыдов показали, что при использовании комбинации лизиноприла и индапамида фармакоэкономическая эффективность является наивысшей. У больных, получавших эту комбинацию, расходы на лечение оказались меньше, чем расходы на клинически менее эффектив-

ные комбинации – амлодипин + гипотиазид и эналаприл + гидрохлортиазид. Кроме того, эта комбинация оказалась наиболее полезной, по мнению больных, включенных в исследование. У больных АГ тяжелой степени наилучшие клинические результаты достигались в случае применения комбинации гидрофильного ИАПФ лизиноприла и хлорбензамидного диуретика индапамида. Лечение пожилых больных АГ целесообразно начинать с применения именно этой комбинации, в наибольшей степени способствующей улучшению качества жизни [20].

Исследование Е.В. Яковлевой показало, что комбинация амлодипина с индапамидом у больных АГ оказывает большее влияние на параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, чем комбинации эналаприла и индапамида и метопролола и индапамида. Снижение тромбогенного эффекта под действием амлодипина может быть обусловлено снижением активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана, перекисного окисления липидов в тромбоцитах и плазме, стабилизацией сосудистой стенки и, следовательно, улучшением текучести крови [21, 39].

В декабре 2018 г. на российском рынке появился комбинированный инновационный антигипертензивный препарат (амлодипин + индапамид + лизиноприл), на фоне лечения которым возможна стабилизация у пациентов даже с трудно-контролируемой формой АГ, что в прошлом представлялось сложным. Это – единственная тройная фиксированная комбинация, зарегистрированная на территории РФ; в ее состав, кроме лизиноприла и амлодипина, входит индапамид пролонгированного действия.

Лизиноприл – антигипертензивный препарат из группы карбоксиалкильных ИАПФ, занимающий ведущие позиции в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм действия лизиноприла обусловлен ингибированием ангиотензинпревращающего фермента и соответственно блокадой основных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также калликреин-кининовой системы (ККС). Фармакологические эффекты связаны с торможением активности дипептидилового карбоксипептидазы, которая катализирует отщепление 2 аминокислотных остатков от С-конца эффекторных пептидов РААС и ККС. Блокада влияния циркулирующего ангиотензина II обеспечивает быструю системную вазодилатацию и дает диуретический эффект. Основные гемодинамические эффекты лизиноприла заключаются в периферической вазодилатации (снижение пред- и постнагрузки на миокард), снижении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и системного АД, улучшении регионарного кровотока. Давая отчетливый антигипертензивный эффект, лизиноприл оказывает и выраженное органопротективное действие, связанное с влиянием на тканевые РААС, локализованные в разных органах [1, 9].

Фармакокинетические особенности лизиноприла заключаются в том, что он поступает в организм в виде активного вещества и не нуждается в гидролизе в желудочно-кишечном тракте, в отличие от некоторых представителей группы ИАПФ, не связывается с другими белками сыворотки крови, что позволяет избежать лекарственных взаимодействий на этом уровне и риска передозировки у пациентов с гипоальбуминемией, он является гидрофильным ИАПФ, не распределяющимся в жировой ткани. Это свойство позволяет считать его препаратом 1-го выбора у тучных пациентов с АГ. Он не метаболизируется в печени и выделя-

ется в неизменном виде почками, поэтому является препаратом выбора для пациентов с сопутствующей патологией печени [7, 14].

Лизиноприл – самый исследованный в клинических испытаниях ИАПФ длительного действия в лечении больных АГ, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда (ИМ), осложнившимся нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), а также сахарным диабетом (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID) [22, 23, 26, 32, 34, 35].

Клинические исследования показали, что лизиноприл не оказывает отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен; доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при сопутствующей патологии бронхолегочной системы; он способствует нормализации деятельности симпатико-адреналовой системы, является эффективным средством лечения АГ, способным контролировать уровень АД у больных АГ с истинной полицитемией, позитивно влияет на основные характеристики исходно нарушенного суточного ритма АД, снижает количество эпизодов безболевого ишемии миокарда, положительно влияет на реологические свойства крови [2, 10].

Следует отметить, что при применении лизиноприла в отличие от других вазодилаторов не развивается рефлекторная тахикардия. После физической нагрузки или изменения положения тела частота сердечных сокращений не нарушается. Он оказывает более продолжительное действие и отличается лучшей переносимостью [25].

БМКК уже долгое время используются в терапевтической практике и широко известны практическим врачам. Обладая хорошей переносимостью, БМКК имеют весьма широкий спектр фармакологических эффектов: антиангинальный (антиишемический), антигипертензивный, антиаритмический, антитромботический, антиатерогенный и др. [3].

Амлодипин – один из наиболее активно изученных в клинических исследованиях БМКК. У пациентов с АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту снижения риска развития ИМ, инсультов, смерти, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом [11].

Как известно, амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров; при этом S-изомер является фармакологически активным блоком кальциевых каналов L-типа [16]. Долгое время считалось, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако X.-P. Zhang установил, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью вовсе не обладает [40], причем изучение возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показало, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы AT2 и AT4 [31, 41]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет большое значение для обоснования возможностей его комбинации с другими препаратами, модулирующими продукцию NO (например, с ИАПФ). Амлодипин и ИАПФ способствуют наибольшему NO-зависимому снижению недостатка кислорода в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [33, 42]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ИАПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов

ИАПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [27].

Особое внимание уделяется изучению плейотропных эффектов амлодипина, прежде всего — антиатерогенного эффекта — влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [28]. Антиатерогенное действие препарата связано прежде всего с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс. раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего — с ГМК [28, 30]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемых с атеросклерозом [29].

Исследования последних лет показали, что амлодипин является препаратом выбора при лечении АГ в пожилом возрасте, особенно изолированной систолической АГ, при сочетании АГ и стенокардии [12].

Индапамид — тиазидоподобный диуретик. Механизм его антигипертензивного действия связан с торможением реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и развитием периферической вазодилатации. В отличие от гидрохлортиазида, индапамид не влияет на липидный и углеводный обмен. Одним из достоинств препарата является способность уменьшать массу гипертрофированного миокарда ЛЖ. Индапамид обладает высокой биодоступностью (90–95%), длительным периодом полувыведения (15–25 ч), что позволяет обеспечить его стойкий антигипертензивный эффект в течение суток.

По данным клинических исследований, индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных мягкой и умеренной формами АГ при хорошем профиле безопасности. Учитывая влияние индапамида на ОПСС, препарат может назначаться преимущественно при диастолической АГ. Метаболическая инертность индапамида в отличие от тиазидов позволяет рекомендовать его больным АГ в сочетании с нарушениями обмена веществ. Добавление ИАПФ к индапамиду позволяет достичь целевого уровня АД [13].

В.В. Иваненко и соавт. установили, что у больных АГ терапия индапамидом пролонгированного действия способствует снижению массы миокарда ЛЖ и увеличению числа пациентов с АГ с нормальной геометрией ЛЖ. Продемонстрировано также достоверное снижение скорости пульсовой волны, прежде всего — в артериях эластического типа, значимое положительное влияние препарата на процессы ремоделирования как сердца, так и крупных и средних артерий у больных АГ [6].

Комбинация амлодипина, индапамида и лизиноприла позволяет предотвратить возможное развитие побочных эффектов, возникающих при назначении отдельных компонентов препарата. Например, расширяя артериолы, БМКК могут вызывать задержку натрия и жидкости в организме, что приводит к активации РААС. ИАПФ блокируют этот процесс и нормализуют ответ организма на солевую нагрузку, значительно снижают гипокалиемию, вызванную диуретиками.

Противопоказания для применения комбинированного препарата — повышенная чувствительность; тяжелая артери-

альная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.); ангионевротический отек в прошлом, в том числе связанный с применением ИАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта ЛЖ (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии); гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после ИМ; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и лактация; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) [3].

Таким образом, применение комбинированного антигипертензивного препарата (амлодипин + индапамид + лизиноприл) позволяет добиться целевого уровня АД у пациентов с трудноконтролируемой формой АГ, обеспечить более эффективную защиту органов-мишеней. Действующие вещества, входящие в состав препарата, вызывают потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличивают комплаентность базисной терапии и снижают риск побочных явлений.

## Литература/Reference

1. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл // Лечащий врач. — 2013. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435617/> [Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. Meaning of the angiotensin converting enzyme inhibitors in treatment of arterial hypertension: focus to lizinopril // Lechashchii vrach. — 2013. Available at: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435617/> (in Russ.)].
2. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Завьялова А.И. и др. Эффективность и безопасность лизиноприла в клинической практике // Лечащий врач. — 2008; 6: 102–4 [Gorokhovskaya G.N., Petina M.M., Zav'yalova A.I. et al. Effektivnost' i bezopasnost' lizinopriila v klinicheskoi praktike // Lechashchii vrach. — 2008; 6: 102–4 (in Russ.)].
3. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russ.)].
4. Гридина С.А., Поветкин С.В. Сравнительная эффективность свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска // Проблемы женского здоровья. — 2015; 3 (10): 5–11 [Gridina S.A., Povetkin S.V. The free and the fixed combinations of hypotensive drugs at patients with arterial hypertension high and very high risk // Problemy zhenskogo zdorov'ya. — 2015; 3 (10): 5–11 (in Russ.)].
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК / М., 2010; 33 с. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii RMOAG i VNOK / M., 2010; 33 p. (in Russ.)].
6. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2003; 9 (5): 167–71 [Ivanenko V.V., Semenova N.V., Ryazanceva N.V. et al. Effects of indapamid retard on cardiovascular remodeling processes in patients with arterial hypertension // Arterial'naya gipertenziya. — 2003; 9 (5): 167–71 (in Russ.)].
7. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / М., 2005; 288 с. [Belousov Yu.B., Gurevich K.G. Klinicheskaya farmakokinetika. Praktika dozirovaniya lekarstv / M., 2005; 288 p. (in Russ.)].
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС 2 // Кардиология. — 2007; 3: 38–47 [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G. i dr. Problemy vzaimodeistviya vracha i patsienta i kontrol' arterial'noi gipertenzii v Rossii. Osnovnye rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi programmy ARGUS 2 // Kardiologiya. — 2007; 3: 47–58 (in Russ.)].

9. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016; 1: 44–57 [Kozhanova I.N., Romanova I.S. Lisinopril in clinical practice // *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. – 2016; 1: 44–57 (in Russ.)].
10. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007; 3 (5): 79–82 [Kutishenko N.P., Martsevich S.J. Lisinopril usage in cardiologic practice: data of evidence based medicine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2007; 3 (5): 79–82 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-66-69>.
11. Леонова М.В. Современный взгляд на амлодипин и новые препараты s-амлодипина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011; 7 (2): 227–30 [Leonova M.V. Contemporary sight at amlodipine and new drugs of s-amlodipine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2011; 7 (2): 227–30 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-227-230>.
12. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований // ПМЖ. – 2003; 27: 1542–5 [Martsevich S.Yu. Antagonisty kal'tsiya – printsipy terapii v svete dannykh dokazatel'nykh issledovaniy // *RMZh*. – 2003; 27: 1542–5 (in Russ.)].
13. Подзолков В.И., Платонова М.В., Булатов В.А. Клиническая эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью // ПМЖ. – 2001; 10: 433–8 [Podzolkov V.I., Platonova M.V., Bulatov V.A. Klinicheskaya effektivnost' indapamida u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu // *RMZh*. – 2001; 10: 433–8 (in Russ.)].
14. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В. и др. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазона клинического применения // ПМЖ. – 2010; 10: 684–9 [Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V. i dr. Lizinopril – gidrofil'nyi ingibitor angiotenzinprevrashchayushchego fermenta dlitel'nogo deistviya: osobennosti klinicheskoi farmakologii i diapazon klinicheskogo primeneniya // *RMZh*. – 2010; 10: 684–9 (in Russ.)].
15. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014; 1: 7–94 [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. – 2014; 1: 7–94 (in Russ.)].
16. Сазонова А. Новые направления в борьбе с артериальной гипертензией // Провизор. – 2007; 7: 24–7 [Sazonova A. Novye napravleniya v bor'be s arterial'noi gipertenziei // *Provizor*. – 2007; 7: 24–7 (in Russ.)].
17. Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Выставкина Е.А. и др. Церебро- и нефропротективные свойства комбинации антигипертензивных и метаболитических препаратов при лечении рефрактерной артериальной гипертензии // Уральский медицинский журнал. – 2012; 5 (97): 114–7 [Safronenko A.V., Maklyakov Yu.S., Vystavkina E.A. et al. Cerebro- and nephroprotective properties of combinations of antihypertensive and metabolic preparations in treating resistant hypertension // *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. – 2012; 5 (97): 114–7 (in Russ.)].
18. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Орлов О.В. и др. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии // Терапевт. – 2009; 7: 41–7 [Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Orlov O.V. i dr. Sovremennye aspekty kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii // *Terapevt*. – 2009; 7: 41–7 (in Russ.)].
19. Стрилец О.П., Трутаев И.В., Стрельников Л.С. Разработка методики количественного анализа многокомпонентного антигипертензивного препарата // Украинский журнал клинической та лабораторной медицины. – 2011; 3 (6): 152–5 [Strilets O.P., Trutaev I.V., Strel'nikov L.S. Razrabotka metodiki kolichestvennogo analiza mnogokomponentnogo antigipertenzivnogo preparata // *Ukrainskii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsini*. – 2011; 3 (6): 152–5 (in Russ.)].
20. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Экономическая эффективность терапии гипертонической болезни в пожилом возрасте // Сибирское медицинское обозрение. – 2006; 6 (43): 70–5 [Khar'kov E.I., Davydov E.L. The economic and clinical effectiveness of therapy in hypertension in elderly age // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – 2006; 6 (43): 70–5 (in Russ.)].
21. Яковлева Е.В. Влияние многокомпонентной терапии на агрегационную активность тромбоцитов у больных с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010; 8 (122): 196–9 [Yakovleva E.V. Influence of multicompound therapy on aggregation properties of thrombocytes by patients with rheumatoid arthritis in a combination with arterial hypertension // *Kubanskiy nauchnyi meditsinskii vestnik*. – 2010; 8 (122): 196–9 (in Russ.)].
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002; 288: 2981–97.
23. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2003; 24 (17): 1601–19.
24. Filippi A., Paolini I., Innocenti F. et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hyper' tension: a survey in Italian general practice // *Hum. Hypertens.* – 2009; 23 (11): 758–63.
25. Giannettasio C., Grassi G., Seravalle G. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2005) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2006; 2 (2): 71–101.
26. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // *Lancet*. – 1994; 343: 1115–22.
27. Goldmann S., Stoltefuss J., Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction // *J. Med. Chem.* – 1992; 35: 3341–4.
28. Hernandez R., Armas-Hernandez M., Zafar H., et al. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // *Am. J. Ther.* – 2003; 10 (6): 409–14.
29. Mason R., Rhodes D., Herbert L. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes // *J. Med. Chem.* – 1991; 34 (3): 869–77.
30. Mital S., Magneson A., Loke K. et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 36: 248–54.
31. Mori H., Ukai H., Yamamoto H. et al. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan // *Hypertens Res.* – 2006; 29 (3): 143–51.
32. Packer M., Poole-Wilson P., Armstrong P. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // *Circulation*. – 1999; 100: 2312–8.
33. Phillips J., Mason R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions // *Atherosclerosis*. – 2003; 168 (2): 239–44.
34. Reisin E., Weir M., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPY) Study Group // *Hypertension*. – 1997; 30 (Pt. 1): 140.
35. Reja A., Tesfaye S., Harris N. et al. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? // *Diabet Med.* – 1999; 12: 307–9.
36. Perez Zamora S., Benitez Camps M., DafloBaque A. et al. Is the action taken by Catalanian primary care doctors adequate in view of the insufficient reduction in blood pressure levels in hypertensive patients? DISEHTAC'2001 study // *Aten Primaria*. – 2008; 40 (10): 505–10.
37. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007; 25: 1105–87.
38. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002; 288 (23): 2981–97.
39. Williams K., Michael P., Freeman G. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects // *Arthr. Rheum.* – 2003; 48 (7): 1833–40.
40. Zhang X.-P., Xu X., Nasjletti A. et al. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 35: 195–202.

41. Zhang X.-P., Loke K., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002; 39: 208–14.

42. Zhang X.-P., Mital S., Hintze T. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract) // Circulation. – 2001; 104 (suppl. II): II-33.

43. Zee R., Stephen A., Iwai N. Association analysis of Sa gene variant in essential hypertensives // Am. J. Hypertens. – 2007; 10: 235–42.

#### THE USE OF A COMBINED INNOVATIVE DRUG FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

**T. Potupchik**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; **L. Evert**<sup>2</sup>, MD; **O. Averyanova**<sup>3</sup>; **Yu. Akhmeddinova**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup>Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

<sup>3</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital Four

The paper considers the features of using the combined innovative antihypertensive drug Amlodipine + Indapamide + Lisinopril, which can provide the target blood pressure level in patients with difficult-to-control hypertension and ensure more effective target organ protection. The active ingredients contained in Amlodipine + Indapamide + Lisinopril potentiate an antihypertensive effect, increase compliance with basic therapy, and reduce the risk of adverse effects.

**Key words:** cardiology, hypertension, antihypertensive drugs, target blood pressure level.

**For citation:** Potupchik T., Evert L., Averyanova O. et al. The use of a combined innovative drug for the treatment of hypertension // Vrach. – 2019; 30 (12): 33–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>

## *Lactobacillus reuteri* против *Helicobacter pylori*: эффективность *in vitro* и *in vivo*

**Ю. Успенский**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Барышникова**<sup>2,3</sup>, кандидат медицинских наук, доцент

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

**E-mail:** baryshnikova\_nv@mail.ru

Обсуждаются вопросы эволюции эрадикационной терапии. Подчеркиваются эффективность и безопасность использования Хелинора как дополнения к стандартной эрадикационной терапии и в режиме монотерапии.

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, эрадикационная терапия, Хелинорм.

**Для цитирования:** Успенский Ю., Барышникова Н. *Lactobacillus reuteri* против *Helicobacter pylori*: эффективность *in vitro* и *in vivo* // Вrach. – 2019; 30 (12): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>

Изучение роли *Helicobacter pylori* (*Hp*) в развитии заболеваний органов пищеварения началось в 1874–1875 гг., когда немецкие ученые G. Böttcher и соавт. обнаружили спиралевидные микроорганизмы в слизистой оболочке желудка человека. Эти бактерии не росли на известных в то время искусственных питательных средах, поэтому дальнейшее их исследование не проводилось, и эта случайная находка была забыта [1]. В 1893 г. итальянский исследователь G. Bizzozero обнаружил подобную спиралевидную бактерию в кислом содержимом желудка собак [1]. Первым же, кто предположил возможную этиологическую роль спиралевидных микроорганизмов в патогенезе заболевания желудка, был польский ученый В. Яворский, который в 1886 г. при исследовании осадка промывных вод желудка человека обнаружил некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibriorugula*. Его работа, посвященная этой бактерии и ее роли в развитии заболеваний желудка, была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка» («Podręcznik chorób żołądka»). К сожалению, данная работа не оказала большого влияния на врачебный и научный мир, поскольку была написана на польском языке [2–4].

Впоследствии ученые многих стран находили в слизистой оболочке желудка либо спиралевидные микроорганизмы, либо уреазу предположительно бактериального происхождения. В 1974 г. русский профессор И.А. Морозов обнаружил спиралевидные бактерии во внутриклеточных канальцах клеток желудка больных язвенной болезнью. Однако эти бактерии практически не поддавались культивированию, поэтому и открытие не получило развития [5, 6].



Мероприятие проводится при поддержке ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента РФ

**III междисциплинарная  
научная конференция Московского региона  
«Современные алгоритмы и стандарты  
лечения в гастроэнтерологии  
и гепатологии»**

**4 февраля 2020 года  
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36**

**Научный руководитель:**  
**Мишушкин Олег Николаевич**, профессор, вице-президент  
Научного общества гастроэнтерологов России, заведующий кафедрой  
терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

В конференции примут участие врачи гастроэнтерологи,  
инфекционисты, гепатологи, терапевты, врачи общей практики  
из Москвы, Московской области, Центрального федерального округа.

Эксперты из России проведут лекции, школы и поделятся  
своим опытом медикаментозных методов лечения  
в гастроэнтерологии и гепатологии.

**Участие в мероприятии бесплатное**  
**Подана заявка на аккредитацию в системе НМО**

По вопросам участия в конференции:  
Ирина Фудейникова  
[conference@gastromedforum.ru](mailto:conference@gastromedforum.ru)  
тел. +7 (916) 584-94-24




Подробная информация и регистрация  
[www.gastromedforum.ru](http://www.gastromedforum.ru)

Прорыв в изучении *Hp* совершили австралийские ученые. В 1979 г. патолог J. Warren, исследуя гастробиопсийный материал с морфологическими признаками хронического активного гастрита, установил наличие в нем спиралевидных бактерий, похожих на *Campylobacter jejuni*, поэтому назвал их кампилобактероподобными организмами — *Campylobacter-like organisms* (CLO). С 1981 г. он активно изучал свойства *Hp* совместно с В. Marshall. Фундаментальность открытия этих ученых состоит в том, что им первым удалось выделить и изолировать микроорганизм из проб слизистой оболочки желудка человека, а также впервые культивировать его на искусственных питательных средах в 1982 г. [7].

J. Warren и В. Marshall предположили, что в возникновении большинства язв желудка и гастритов у человека существенная роль принадлежит инфицированию *Campylobacter pyloridis* (*Hp*), а не стрессу или погрешностям в диете, как традиционно считалось [8]. Доказывая свою правоту, австралийские ученые провели ряд дополнительных экспериментов, самым убедительным из которых являлся опыт В. Marshall: он сознательно выпил содержимое чашки Петри с культурой бактерии *C. pyloridis* (*Hp*), после чего у него развился гастрит [8]. При обследовании после этого бактерия была обнаружена в желудке исследователя, а при проведении повторного эндоскопического исследования через 10 дней после заражения в слизистой оболочке желудка были определены признаки гастрита и *C. pyloridis* (*Hp*). Таким образом, были выполнены постулаты Коха, что развеяло сомнения в патогенетической роли бактерии в развитии воспалительных изменений желудка [8].

Затем В. Marshall излечил свой *C. pyloridis* (*Hp*)-ассоциированный гастрит, используя препараты висмута и метронидазол [9]. J. Warren и В. Marshall сумели также показать, что антибактериальные препараты эффективны в лечении большинства случаев гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [9, 10].

Далее началось активное изучение влияния различных антибактериальных препаратов на *Hp*. Были определены антибиотики, к которым чувствителен и к которым не чувствителен данный микроорганизм.

В процессе эволюции антихеликобактерной терапии  $H_2$ -блокаторы были заменены ингибиторами протонной помпы (ИПП), обладающими большей антисекреторной активностью и не имеющими столь выраженного синдрома отмены,

что позволило им прочно войти в схемы эрадикации [11]. Использовались схемы терапии, содержащие омепразол и препарат висмута [12]. Одни из первых схем тройной терапии включали в себя коллоидный субцитрат висмута, тетрациклин и метронидазол, назначаемые на срок 2–4 нед, что позволяло достичь успешной эрадикации в 91–96% случаев [13, 14]. Использовалась также тройная терапия с применением висмута, амоксициллина и метронидазола. Эффективность этой схемы превышала 80% [15].

Стандартная тройная терапия, содержащая ИПП, амоксициллин и кларитромицин, стала использоваться в середине 90-х годов XX века [16]. Благодаря своей высокой эффективности она была признана «золотым стандартом» в лечении инфекции *Hp* и стала широко использоваться во всем мире в качестве терапии 1-й линии. В работах того времени стандартная тройная терапия (7–14 дней) оказалась эффективной в 80–90% случаев [17]. Однако впоследствии ее эффективность начала прогрессивно снижаться в связи с ростом резистентности *Hp* к антибиотикам, в частности к кларитромицину, что определило необходимость дифференцированного подхода к назначению этой схемы с учетом локальных показателей резистентности *Hp* при пороговом значении 15–20% [18, 19]. Тем не менее по сегодняшний день в положениях Маастрихтских соглашений схемы терапии, содержащие кларитромицин, рекомендуются в качестве терапии 1-й линии [17–21].

Предпосылками к разработке альтернативных вариантов лечения *Hp*-ассоциированных заболеваний являются возрастающая резистентность микроорганизма к антибиотикам и снижение приверженности пациентов лечению из-за необходимости приема одновременно 3–4 препаратов с комплексом побочных эффектов. Высокоперспективным альтернативным методом эрадикации *Hp* считают добавление пробиотиков к стандартной эрадикационной терапии или монотерапию пробиотиками. Уже на этапе 2-го Маастрихтского соглашения упоминалась возможность использования пробиотиков для эрадикации *Hp* [18]. В 5-м Маастрихтском соглашении указано, что некоторые пробиотики могут способствовать эрадикации *Hp* благодаря действию нескольких механизмов: уменьшению частоты побочных эффектов антихеликобактерной терапии, ингибированию *Hp* вследствие выработки антимикробных продуктов или конкуренции за выживание [21–23].

В ряде метаанализов показано, что использование пробиотиков в дополнение к стандартной антихеликобактерной терапии способствует как повышению эффективности эрадикации микроба, так и снижению частоты побочных эффектов (табл. 1) [24].

В 2010 г. проф. Ю.П. Успенским были выдвинуты основные положения назначения пациентам с *Hp*-ассоциированными заболеваниями пробиотиков, которые могут быть основой для разработки вариантов использования препаратов данной группы в схемах эрадикационной терапии:

1. Терапия пробиотиками не является компонентом эрадикационной терапии; следовательно, ее использование у больных, которым показана эрадикация, не может быть ограничено рамками принятых консенсусов, стандартов и рекомендаций.

2. В отличие от агрессивной и небезопасной стандартной эрадикационной терапии, длительность назначения которой не превышает 7–10–14 дней, продолжительность терапии пробиотиками не регламентируется жесткими временными рамками.

Таблица 1  
Метаанализ влияния на успешность эрадикации *Hp* дополнения антихеликобактерной терапии различными пробиотиками [23–30]

Пробиотики	Показатель успешной эрадикации	Побочные эффекты
<i>Lactobacillus</i> и <i>bifidobacterium</i>	Статистически значимое повышение	Статистически значимое снижение
Lactoferrin	То же	То же
Fermented milk	—	Нет данных
<i>Lactobacillus</i>	—	Статистически значимое снижение
<i>Saccharomyces boulardii</i>	—	То же

3. При назначении пробиотиков больным, нуждающимся в эрадикации, нет необходимости опасаться побочных эффектов лекарственных взаимодействий пробиотиков с другими препаратами и кумуляции пробиотиков в организме.

4. Основные цели использования терапии пробиотиками при проведении эрадикации:

- протективное действие по отношению к собственной симбионтной микрофлоре на фоне использования антибиотиков (терапия прикрытия);
  - усиление антихеликобактерного эффекта эрадикационной терапии (адьювантная терапия).
5. Возможные варианты назначения терапии пробиотиками пациентам с *Hp*-ассоциированными заболеваниями:
- преэрадикационная терапия пробиотиками: назначается за 3–4 нед до проведения эрадикации; цель: реализация иммуномодулирующего действия и повышение предсказуемости положительного эффекта эрадикации;
  - ко-эрадикационная терапия пробиотиками: назначается одновременно с эрадикационной терапией; цель: повышение эффективности эрадикации и уменьшение риска развития побочных эффектов;
  - постэрадикационная терапия пробиотиками: назначается на 3–4 нед после проведения эрадикации; цель: восстановление симбионтной микрофлоры кишечника и уменьшение вероятности реинвазии (реколонизации) *Hp*.

Монотерапия пробиотиками может быть рекомендована пациентам с *Hp*-ассоциированными хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки вне обострения, а также пациентам, инфицированным низкопатогенными штаммами микроорганизма или с непереносимостью антибиотиков. Существует ряд как российских, так и зарубежных исследований, подтверждающих эффективность пробиотиков, применяемых в режиме монотерапии, для эрадикации *Hp*. Так, при использовании в режиме монотерапии пробиотика на основе молочнокислых бактерий у больных с ассоциированным с *Hp* хроническим гастродуоденитом в стадии обострения эрадикация достигалась в 48% случаев [31]. По данным других исследователей, использование пробиотика на основе *Lactobacillus acidophilus* приводило к эрадикации у 6 из 14 пациентов [32].

Монотерапия пробиотиками рекомендуется при указании в анамнезе на аллергические реакции к антибиотикам, входящим в состав эрадикационных схем, или при категорическом нежелании пациента принимать антибиотики. Она может назначаться лицам, инфицированным *Hp* без клинических проявлений хеликобактериоза, членам семей пациентов, инфицированных *Hp*. Длительность монотерапии пробиотиками должна составлять не менее 1 мес. По нашим данным, монотерапия синбиотиками обеспечивает достижение успешной эрадикации *Hp* (39 и 41%), достоверно превышающей частоту спонтанной эрадикации (3–5%). Назначение пробиотиков в режиме монотерапии может быть рекомендовано как альтернативный способ лечения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Hp*, особенно при непереносимости компонентов стандартной антихеликобактерной терапии [33].

Многообещающими и перспективными с лечебной точки зрения являются не только клиническая эффективность пробиотиков, но и результаты исследований *in vitro*, демонстрирующие ингибирующее действие пробиотических штаммов в отношении *Hp* [21, 33].

#### ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЭФФЕКТИВНОСТИ *L. REUTERI* IN VITRO

Весьма перспективно для элиминации *Hp* из организма человека средство на основе инактивированных клеток пробиотических бактерий *L. reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™), выделенных и переработанных биотехнологическим путем. *L. reuteri* DSMZ 17648 – специально подобранный штамм лактобацилл, обладающий уникальной способностью специфично связываться с клетками *Hp* и образовывать ко-агрегаты (рис. 1, 2), не влияя на другие бактерии и на нормальную кишечную флору. Это специфичное связывание снижает подвижность *Hp*, а агрегаты патогенов перестают связываться со слизистой желудочно-кишечного тракта и «вымываются» из желудка, что ведет к уменьшению колонизации *Hp* в слизистой оболочке желудка и снижает риск развития гастрита и язвенной болезни [34].

Более того, *L. reuteri* продемонстрировал способность к ко-агрегации не только с различными штаммами *Hp*, но и с другими микроорганизмами рода *Helicobacter*, а так-



**Комбинированный метабиотик с уникальным механизмом действия для оптимизации лечения хеликобактерной инфекции!**

- Лизаты *Lactobacillus reuteri* специфически связываются с *H. pylori* и выводят его из организма естественным путем<sup>2</sup>

- Метаболиты лактобактерий восстанавливают баланс микрофлоры ЖКТ<sup>3</sup>

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Крафт», РФ, 197002, г. Санкт-Петербург, пр. Медиков, д. 5, лит. В, пом. 7-Н (адрес производства: Б-634034, Томская обл., г. Томск, ул. Нахимова, 8/2, стр. 2), МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», РФ, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Саганская, д. 7, тел. +7 831 278 80 88, факс +7 831 430 72 13  
Свидетельство о государственной регистрации: № RU.7799.88.003.E.005645.12.18 от 18.12.2018.  
Продукт прошел добровольную сертификацию.  
1. Произведено из сырья Pylopass™. Оригинальность молекулы описана на сайте - <http://www.organobalance.de/en/>  
2. Probiotics & Antimicro. Prot. DOI 10.1007/s12602-014-9181-3  
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Менакер И.О. Эволюция в эрадикационной терапии *Hp*-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // РМЖ, 2016 №17  
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



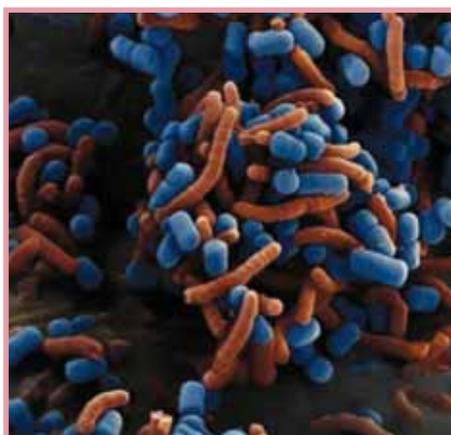
**Рис. 1.** Ко-агрегация между *Hp* и *L. reuteri* [38]; данные микроскопии: а – культура *Hp*; б – культура *L. reuteri*; в – ко-агрегация микроорганизмов

же отсутствие способности к ко-агрегации с *Campylobacter jejuni*, *Streptococcus salivarius*, *Clostridium leptum*, *Clostridium saccharolyticum*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* [34]. Это подчеркивает избирательность действия данного штамма лактобацилл в отношении именно *Helicobacter* spp.

На основе *L. reuteri* была разработана субстанция Рulopass™, а затем – Хелинорм с уникальным антихеликобактерным действием – инновационное безрецептурное средство. Использование Хелинорма является методом контроля *Hp*, не усугубляющим проблему антибиотикорезистентности. Хелинорм связывается исключительно с *Hp* и не влияет на микрофлору пищеварительного тракта.

**ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХЕЛИНОРМА IN VIVO**

Исследования эффективности Хелинорма показали, что уровень *Hp* после двухнедельного курса приема Хелинорма, по данным уреазного дыхательного теста (УВТ), снижается [35]. В качестве критерия оценки эффективности элиминации *Hp* использовался мочевиновый дыхательный тест (МДТ), показывающий нагрузку *Hp* после 2 нед приема Рulopass™. На фоне приема плацебо отмечено изменение данных МДТ на 3% по сравнению с исходными, а при использовании Рulopass – на 16% [35]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показано, что уменьшение микробной нагрузки по данным С13-уреазного дыхательного теста имело место у 13% пациентов после приема *L. reuteri* и у 4% после приема плацебо (-13,2±34 против 4,3±27%; p<0,03). Добавление *L. reuteri* к стандартной эрадикационной терапии способствовало достоверному снижению частоты побочных эффектов по сравнению с таковой в группе плацебо (40,9 против 62,8%; p<0,04), а также повышению эффективности эрадикации (75 против 65,9%).



**Рис. 2.** Ко-агрегация между *Hp* и *L. reuteri* [38]; данные электронной микроскопии; ×11000

Таким образом, дополнительный прием *L. reuteri* в сочетании с антихеликобактерной терапией способствовал повышению эффективности лечения на 9,1% (соотношение рисков: 1,5) [36]. В открытом одноцентровом исследовании итальянских ученых показано, что прием рабепразола (20 мг 2 раза в день) и *L. reuteri* (DSM 17938) – 1 капсула 2 раза в день – обеспечивал успешную эрадикацию по данным С13-уреазного теста у 13,6% пациентов по критерию ИТТ и у 14,2% – по критерию РР. После лечения отмечено также достоверное снижение уреазной активности возбудителя [37]. По данным румынских ученых, применение рабепразола и *L. reuteri* показало результаты, сравнимые с таковыми при стандартной тройной терапии (омепразол, амоксициллин, кларитромицин): соответственно 65,22 и 73,91% (p=0,75) [38].

Российские исследования также продемонстрировали достаточно высокую эффективность Хелинорма в уменьшении степени обсемененности *Hp* слизистой оболочки желудка и эффективности эрадикации.

Московские ученые под руководством Д.С. Бордина обследовали 2 группы пациентов, получавших Хелинорм в режиме монотерапии: пациенты 1-й группы принимали Хелинорм в дозе по 200 мг (1 капсула) в день в течение 28 дней, пациенты 2-й группы – по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 28 дней. Уровень обсемененности *Hp* определяли с помощью С13-уреазного дыхательного теста до начала приема Хелинорма, через 2 нед и через 4 нед после начала терапии. При сопоставлении количественных данных С13-уреазного дыхательного теста до терапии и на 14-й день лечения положительная динамика (уменьшение показателя более чем на 1%) отмечена у 56% больных 1-й группы и у 54,1% – 2-й, к 28-му дню терапии – у 56,5% пациентов 1-й группы и у 70,4% – 2-й. Отмечены также положительная динамика в отношении купирования жалоб и морфологическое улучшение состояния слизистой оболочки желудка, особенно выраженные во 2-й группе. Нежелательных явлений на фоне лечения Хелинормом не отмечено [39].

Педиатры под руководством Е.А. Корниенко обследовали 3 группы пациентов, получающих разную терапию: больные 1-й группы получали монотерапию Хелинормом по 1 капсуле в течение 4 нед, 2-й группы – стандартную эра-

Таблица 2

**Варианты назначения Хелинорма**

Как дополнение к стандартной эрадикационной терапии	В режиме монотерапии	Как средство профилактики
<p>При: язвенной болезни желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, MALT-оме, атрофическом гастрите, состоянии после резекции по поводу рака желудка, функциональной диспепсии, ГЭРБ, длительном приеме НПВП, железодефицитной анемии неясного генеза, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, близким родственникам больных раком желудка</p>	<p>Пациентам с поливалентной аллергией к антибиотикам. Пациентам, отказывающимся от приема антибиотиков. Бессимптомным носителям инфекции (лица, у которых инфекция была выявлена как случайная находка, например при медицинском диспансерном осмотре; инфицированным родственникам больного <i>Hp</i>-ассоциированным заболеванием). Пациенту с гастритом без атрофии. Детям, инфицированным <i>Hp</i></p>	<p>Неинфицированным родственникам больного, инфицированного <i>Hp</i>. Пациентам с хроническим гастритом (профилактика рецидивов в сезон обострения гастритов)</p>
<p><b>Примечание.</b> ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.</p>		

дикационную терапию (омепразол + амоксициллин + метронидазол + препараты солей висмута) в течение 10 дней, 3-й группы – стандартную эрадикационную терапию (омепразол + амоксициллин + метронидазол + препараты солей висмута) в течение 10 дней и Хелинорм по 1 капсуле в течение 4 нед. Успешная эрадикация при назначении стандартной терапии *Нр* была достигнута у 68,75% детей 2-й группы. Монотерапия Хелинормом в 1-й группе была эффективна в 50% случаев, в комбинации со схемой квадротерапии – в 60% случаев в 3-й группе. В группах, применявших Хелинорм, на фоне хорошей переносимости лечения реже отмечались нежелательные лекарственные реакции и значительно больше уменьшились проявления воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, чем в контрольной группе [40].

Под руководством проф. Ю.П. Успенского на клинической базе кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова [41] было выполнено проспективное когортное открытое сравнительное рандомизированное исследование с целью изучения эффективности и безопасности использования Хелинора, назначаемого пациентам с *Нр*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Исследование показало следующее: прием Хелинора вместе со стандартной эрадикационной терапией повышает эффективность эрадикации *Нр* на 10%; положительно влияет на клиническую картину заболевания *Нр*-ассоциированной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, в частности способствует купированию абдоминального болевого синдрома; демонстрирует хорошую переносимость и безопасность; улучшает показатели качества жизни, что свидетельствует о высокой медико-экономической эффективности данного подхода к лечению.

По результатам выполненного исследования мы считаем, что Хелинорм может быть рекомендован для повышения эффективности антихеликобактерного действия эрадикационной терапии в параллельном режиме у пациентов с *Нр*-ассоциированными заболеваниями. Рекомендуемая схема приема Хелинора: по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 28 дней на фоне эрадикационной терапии [41, 42].

Кроме того, учитывая уникальность действия Хелинора, он может быть рекомендован пациентам не только совместно со стандартной антихеликобактерной терапией, но и в режиме монотерапии у определенной категории пациентов и как средство профилактики у родственников больных, инфицированных *Нр*. Возможные варианты назначения Хелинора представлены в табл. 2.

В заключение следует заметить, что с учетом генетических и региональных особенностей возбудителя подходы к антихеликобактерной терапии не могут быть догматичными [43]. Значительное количество исследований, проведенных в разных странах мира, поможет выработать оптимальные способы эрадикации *Нр*. Учитывая, что постепенное увеличение числа используемых антибиотиков, увеличение длительности лечения, использование новых схем лечения не дают долговременного положительного эффекта при сохранении риска развития побочных реакций, следует уделять особое внимание новым подходам к лечению и альтернативным вариантам терапии инфекции *Нр*. Перспективность и уникальность Хелинора обусловлена не только его эффективностью в отношении микроорганизма, но и тем, что его применение не усугубляет проблему антибиотикорезистент-

ности (Хелинорм не является антибиотиком), не влияет на микрофлору пищеварительного тракта (Хелинорм связывается исключительно с *Нр* и практически не имеет побочных эффектов).

## Литература/Reference

- Blaser M. Hypothesis: changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease // J. Infect. Dis. – 1999; 179 (6): 1523–30.
- Cohen H., Gramisu M., Fitzgibbons P. et al. *Campylobacter pylori*: associations with antral and fundal mucosal histology // Am. J. Gastroenterol. – 1989; 84: 367–71.
- Hocker M., Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors – one part of a big picture // Lancet. – 2003; 362 (9391): 1231–3.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection (2005). URL: [https://061fb23c-fc26-4745-b739-1ba460436926.filesusr.com/ugd/d8d367\\_0d02c9a8554c476995c8bd67e47d0eca.pdf](https://061fb23c-fc26-4745-b739-1ba460436926.filesusr.com/ugd/d8d367_0d02c9a8554c476995c8bd67e47d0eca.pdf) (дата обращения 06.12.2019).
- Stolte M., Eidit S., Ritter M. et al. *Campylobacter pylori* and gastritis // Pathologie. – 1989; 10: 21–6.
- Uspenskiy Y., Baryshnikova N., Smirnova A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers and duodenal ulcer patients in St.-Petersburg, Russia // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25 (Suppl. 3): A43.
- Warren J., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in chronic gastritis // Lancet. – 1983; 1 (8336): 1273–5.
- Marshall B., Armstrong J., McGeachie D. et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // Med. J. Australia. – 1985; 142 (8): 436–9.
- Marshall B., Armstrong J., Francis G. et al. Antibacterial action of bismuth in relation to *Campylobacter pyloridis* colonization and gastritis // Digestion. – 1987; 37 (suppl. 2): 16–30.
- Marshall B., McGeachie D., Rogers P. et al. Pyloric *Campylobacter* infection and gastroduodenal disease // Med. J. Australia. – 1985; 142 (8): 439–44.
- Ciccaglione A., Cellini L., Grossi L. et al. A Triple and Quadruple Therapy with Doxycycline and Bismuth for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Pilot Study // Helicobacter. – 2015. DOI: 10.1111/hel.12209.
- George L., Borody T., Andrews P. et al. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori* // Med J Aust. – 1990; 153 (3): 145–9.
- Iser J., Buttigieg R., Iseli A. Low dose, short duration therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer // Med. J. Aust. – 1994; 160 (4): 192–6.
- Wagner S., Varrentrapp M., Haruma K. et al. The role of omeprazole (40 mg) in the treatment of gastric *Helicobacter pylori* infection // Z. Gastroenterol. – 1991; 29 (11): 595–8.
- Bazzoli F., Pozzato P. Therapy of *H. pylori* infection // J. Physiol. Pharmacol. – 1997; 48 (Suppl. 4): 39–46.
- Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group // Gut. – 1997; 41: 8–13.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002; 16: 167–180.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. – 2007; 56: 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634.
- Malferteiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. – 2012; 61: 646–64.
- Malferteiner P., Mégraud F., O'Morain C. et al. On behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. – 2017; 66: 6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / СПб: ИнформМед, 2011; с. 497–537 [Uspenskii Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike / SPb: InformMed, 2011; s. 497–537 (in Russ.)].
- Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / СПб. ИнформМед, 2011; 497–506 [Uspenskii Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoi praktike / SPb, InformMed, 2011; 497–506 (in Russ.)].

23. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2010; 32: 1069–79.
24. Molina-Infante J., Gisbert J. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: not ready for prime time // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2013; 105 (8): 441–4.
25. Tong J., Ran Z., Shen J. et al. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007; 25: 155–68.
26. Wang Z., Gao Q., Fang J. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy // J. Clin. Gastroenterol. – 2013; 47: 25–32.
27. Sachdeva A., Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in *Helicobacter pylori* eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009; 29: 720–30.
28. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: The effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Helicobacter. – 2009; 14: 119–27.
29. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009; 21: 45–53.
30. Dinleyici E., Kara A., Ozen M. et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions // Expert Opin. Biol. Ther. – 2014; 14: 1593–609.
31. Козлова Д.И. Состояние кишечного микробиоценоза и течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита в условиях эрадикационной и синбиотической терапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2004; 21 с. [Kozlova D.I. Sostoyanie kishechnogo mikrobiotsenoza i techenie *H. pylori*-assotsiirovannogo gastrita v usloviyakh eradikatsionnoi i sinbioticheskoj terapii. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. SPb, 2004; 21 s. (in Russ.)].
32. Canducci F., Cremonini F., Armuzzi A. et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. // Dig. Liver Dis.: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. – 2002; 34 (suppl. 2): 81–3.
33. Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В. и др. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* *in vitro* и *in vivo* // Фарматека. – 2018; 2 (355): 74–8 [Suvorov A.N., Baryshnikova N.V., Svarval A.V. et al. Possibilities of some probiotic strains in the eradication of *Helicobacter pylori* *in vitro* and *in vivo* // Farmateka. – 2018; 2 (355): 74–8 (in Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2018.2.74-78>.
34. Holz C., Busjahn A., Mehling H. et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study // Probiotics Antimicrob. Proteins. – 2015; 7 (2): 91–100. DOI: 10.1007/s12602-014-9181-3.
35. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans // Nutrients. – 2013; 5: 3062–73.
36. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A. et al *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Clin. Gastroenterol. – 2014; 48 (5): 407–13. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000007.
37. Dore M., Cuccu M., Pes G. et al. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // Intern. Emerg. Med. – 2014; 9 (6): 649–54. DOI: 10.1007/s11739-013-1013-z.
38. Muresan I., Pop L., Dumitrascu D. *Lactobacillus reuteri* versus triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia // Med. Pharm. Rep. – 2019; 92 (4): 352–5. DOI: 10.15386/mpr-1375.
39. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Хомерики С.Г. и др. Эффективность и безопасность пробиотических бактерий *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*, не имеющих абсолютных показаний для эрадикационной терапии: результаты исследования // Лечащий врач. – 2016; 5 [Bordin D.S., Voinovan I.N., Khomeriki S.G. et al. Efficiency and safety of *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 in patients infected with *Helicobacter pylori* // Lechashchii vrach. – 2016; 5 (in Russ.)]. URL: <https://www.lvrach.ru/2016/05/15436483/> (дата обращения 06.12.2019).
40. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Антонов П.В. и др. Инновационный подход в терапии инфекции *H. pylori* у детей // РМЖ. – 2015; 22: 1339–40 [Parolova N.I., Kornienko E.A., Antonov P.V. i dr. Innovatsionnyi podkhod v terapii infektsii *H. pylori* u detei // RMZh. – 2015; 22: 1339–40 (in Russ.)].
41. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. и др. Эволюция в эрадикационной терапии *HP*-ассоциированных заболеваний. Выход за рамки стандартов? // РМЖ. – 2016; 17: 1144–52 [Uspenskii Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V. i dr. Evolyutsiya v eradikatsionnoi terapii *HP*-assotsiirovannykh zabolovaniy. Vыход за рамки standartov? // RMZh. – 2016; 17: 1144–52 (in Russ.)].
42. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.). – 2015; 1: 8–17 [Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A. The treatment of *Helicobacter pylori*: problems and prospects // Consilium Medicum. Gastroenterologiya. (Pril.). – 2015; 1: 8–17 (in Russ.)].
43. Ткаченко Е., Успенский Ю., Барышникова Н. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Врач. – 2012; 1: 36–8 [Tkachenko E., Uspenskiy Yu., Baryshnikova N. Optimization of treatment for *Helicobacter Pylori*-associated diseases // Vrach. – 2012; 1: 36–8 (in Russ.)].

#### LACTOBACILLUS REUTERI AGAINST HELICOBACTER PYLORI: IN VITRO AND IN VIVO EFFICACY

Professor Yu. Uspensky<sup>1,2</sup>, MD; N. Baryshnikova<sup>2,3</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

The paper discusses the evolution of eradication therapy. It emphasizes the efficacy and safety of Helinorm used alone and in combination with standard eradication therapy.

**Key words:** gastroenterology, eradication therapy, Helinorm.

**For citation:** Uspensky Yu., Baryshnikova N. *Lactobacillus reuteri* against *Helicobacter pylori*: in vitro and in vivo efficacy // Vrach. – 2019; 30 (12): 37–42. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-10>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>

## Редкие клинические случаи: сочетание некомпактной кардиомиопатии с аномалией Эбштейна

**С. Комиссарова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**Н. Ринейская**<sup>1</sup>,

**Т. Севрук**<sup>1</sup>,

**И. Гайдель**<sup>1</sup>,

**Н. Чакова**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,

**С. Ниязова**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

**E-mail:** [nadya.rin@gmail.com](mailto:nadya.rin@gmail.com)

*Представлены редкие клинические случаи сочетания аномалии Эбштейна с некомпактной кардиомиопатией, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта, ассоциированные с мутациями в гене MYH7. Обсуждаются вопросы диагностики, особенности клинических проявлений и тактики ведения пациентов с данной патологией.*

**Ключевые слова:** кардиология, некомпактная кардиомиопатия, аномалия Эбштейна, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, саркомерные гены, мутации в гене MYH7.

**Для цитирования:** Комиссарова С., Ринейская Н., Севрук Т. и др. Редкие клинические случаи: сочетание некомпактной кардиомиопатии с аномалией Эбштейна // *Врач.* – 2019; 30 (12): 43–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>

Аномалия Эбштейна (АЭ) – редкий врожденный порок сердца (ВПС), который встречается примерно у 1 из 200 тыс. пациентов в общей популяции [1]. Анатомическую основу АЭ составляет неправильное расположение трехстворчатого клапана (ТК), при котором его створки, обычно задняя и перегородочная, оказываются деформированными и смещенными в полость правого желудочка (ПЖ), разделяя ПЖ на 2 части: надклапанную, образующую общую полость с правым предсердием, и подклапанную – меньшую по размерам, функционирующую как ПЖ [1]. Основными нарушениями гемодинамики, которые приводят к появлению симптомов АЭ, являются недостаточность трикуспидального клапана и уменьшенные размеры ПЖ. Пациенты с этой патологией могут как не иметь симптомов правожелудочковой недостаточности, так и иметь их: цианоз, отеки нижних конечностей, асцит, жизнеугрожающие аритмии с риском внезапной сердечной смерти (ВСС) [2].

В нескольких исследованиях сообщалось о сочетании АЭ с некомпактной кардиомиопатией (НКМП) [2–6]. НКМП – редкое гетерогенное заболевание, в основе которого лежит двуслойное строение миокарда. Один слой образован ком-

пактным миокардом, другой представляет собой некомпактную структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными лакунами, сообщающимися с полостью левого желудочка (ЛЖ) [3]. Распространенность заболевания среди взрослых в разных популяциях – 0,014–0,140% [7]. ВОЗ и Европейское общество кардиологов (ESC) относят НКМП к неклассифицируемым кардиомиопатиям (КМП) [8], Американская ассоциация сердца (АНА) – к группе генетически детерминированных КМП [9]. Согласно классификации MOGE(S), НКМП определяют как изолированный фенотип с нормальными размерами и толщиной стенок ЛЖ, с нормальной систоло-диастолической функцией или как фенотип, сочетающийся с другими первичными КМП – гипертрофической, рестриктивной, дилатационной и аритмогенной правожелудочковой [10].

Некомпактный миокард ЛЖ (НМЛЖ) может наблюдаться как в изолированной форме, так и в сочетании с другими врожденными заболеваниями сердца [11]. Изолированный НМЛЖ без сопутствующей врожденной патологии сердца впервые описан Т. Chin в 1990 г. [12] и чаще встречался в педиатрической практике. Однако в последние годы появляется все больше публикаций об изолированном НМЛЖ у взрослых пациентов. Большинство исследователей подтверждают наличие следующих форм НМЛЖ: изолированной; в сочетании с ВПС; в сочетании с нейромышечными заболеваниями (метаболическая миопатия, синдром Barth, синдром Noonan, дистрофия Becker, мышечная дистрофия Emery–Dreifus) [13]. Из ВПС наиболее часто встречаются сочетания НМЛЖ с дефектами межпредсердной перегородки, дефектами межжелудочковой перегородки, стенозом легочной артерии, АЭ, врожденными пороками аортального клапана.

НМЛЖ – генетически гетерогенное заболевание; известно >60 генов, мутации в которых приводят к развитию НКМП. Согласно данным литературы, мутации в генах, кодирующих белки саркомера (*MYH7*, *ACTC1*, *TNNT2*, *MYBPC3*, *TRPM1*, *TNNI3*), обуславливают почти 1/5 семейных случаев НМЛЖ [14]. Мутации в гене *MYH7*, кодирующем тяжелую цепь β-миозина, описаны в ряде исследований у пациентов с НКМП в сочетании с АЭ [1].

Мы сообщаем о 2 клинических случаях сочетания НКМП с АЭ у женщин, которые наблюдаются в Республиканском научно-практическом центре «Кардиология» в течение 5 лет. Диагноз ставили на основании общепринятых визуальных эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев (соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда  $\geq 2$ ; наличие межтрабекулярных лакун с затеканием крови в них) и критериев магнитно-резонансной томографии сердца (соотношение некомпактного и компактного слоев миокарда  $\geq 2,3$  по длинной оси сердца в конце диастолы).

Генотипирование пациентов проводили методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием набора TruSight™ Cardio Sequencing Panel. У обеих пациенток выявлены мутации в гене *MYH7*.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.

**Пациентка**, 46 лет, поступила в клинику с жалобами на рецидивирующие сердцебиение и боли в области сердца в течение последних 2 лет. Физикальный осмотр: нормальное телосложение; цианоз, отеки стоп и лодыжек или набухание шейных вен отсутствовали. Аускультативно выслушивался шум по левому краю грудины. АД – 120/75 мм рт. ст., пульс – 88 в минуту. На ЭКГ регистрировали синдром Вольфа–Паркинсона–

Уайта (WPW) типа В. При трансторакальной (ТТ) ЭхоКГ выявлены многочисленные крупные трабекулы и глубокие межтрабекулярные углубления в среднем переднебоковом и верхушечных сегментах ЛЖ (рис. 1).

При цветном доплерографическом исследовании подтверждено наличие кровотока в межтрабекулярном пространстве. Соотношение между некомпактным (NC) и компактным (С) миокардом по короткой парастернальной оси — 2,5/1, около 5 сегментов ЛЖ повреждено некомпактным миокардом. ЭхоКГ дилатации камер сердца не выявила, отмечалась систолическая дисфункция ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,6 см, левое предсердие — 4,3 см, ПЖ — 3,4 см, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 43%, ФВ ПЖ — 68%.

Прикрепленные края септальных и нижних створок трикуспидального клапана были апикально смещены, доплеровский цветной поток показывал умеренную трикуспидальную регургитацию. Апикальное смещение септальной створки ТК составляло 15 мм (рис. 2), а расстояние между митральным клапаном и ТК — 23,7 мм. Дилатация ПЖ отсутствовала, его систолическая функция была сохранной; систолическое давление составляло 32 мм рт. ст.

При суточном мониторинговании (СМ) ЭКГ наряду с частой желудочковой экстрасистолией (ЖЭ; около 1000/сут) и пробежками неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) регистрировали манифестирующий синдром WPW с частыми пароксизмами суправентрикулярной тахикардии с широкими комплексами QRS.

Выполнена радиочастотная абляция (РЧА) дополнительного соединения (ДС), которая оказалась неэффективной. Считается, что причиной синдрома WPW является нарушение в процессе эмбриогенеза формирования фиброзного кольца; при этом дополнительные проводящие пути обычно локализуются в переднеперегородочной области вокруг трикуспидального клапана [15, 16]. Через 1 год повторно дважды выполнена РЧА ДС, однако у пациентки сохранялись эпизоды антидромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии с пароксизмами 4–5 раз в году, сопровождавшимися синкопальными состояниями, и частые эпизоды неустойчивой ЖТ, в связи с этим был имплантирован двухкамерный кардиовертер-дефибриллятор. На фоне приема максимальной дозы соталола (480 мг/сут) отмечался эффект от терапии.



Рис. 1. ТТ ЭхоКГ – позиция по короткой парастернальной оси на уровне верхушечных сегментов



Рис. 2. ТТ ЭхоКГ – 4-камерная позиция

При генотипировании у пациентки выявлена мутация с.1169T>G (p.Leu390Arg) в 13-м экзоне гена *MYH7*.

У другой пациентки, 30 лет, наблюдалось бессимптомное течение заболевания при отсутствии дилатации камер сердца, систолической дисфункции ЛЖ и ПЖ, а также значимых нарушений ритма сердца. В семейном анамнезе отмечена ВСС у отца в молодом возрасте. При ТТ ЭхоКГ выявлены многочисленные крупные трабекулы и глубокие межтрабекулярные углубления в верхушке, верхушечных и средних сегментах. При цветном доплерографическом исследовании подтверждено наличие кровотока в межтрабекулярном пространстве. Соотношение между некомпактным (NC) и компактным (С) миокардом по короткой парастернальной оси составило 3,9/1; около 10 сегментов ЛЖ были некомпактными. ЭхоКГ: КДР ЛЖ — 4,7 см, левое предсердие — 3,5 см, ПЖ — 3,5 см, ФВ ЛЖ — 62%, ФВ ПЖ — 79%.

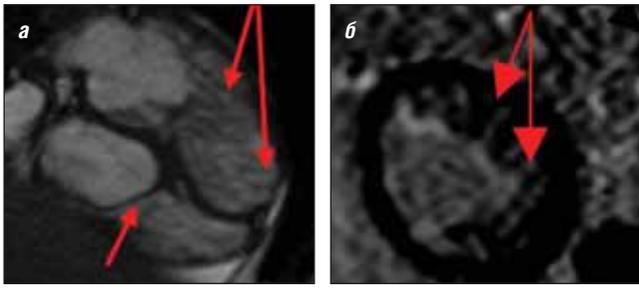
Была выполнена МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Быстрая визуализация с использованием стационарных изображений показала наличие НКМП: двухслойный миокард в 15 сегментах ЛЖ с выраженными трабекуляциями и глубокими межтрабекулярными углублениями, сообщающимися с полостью ЛЖ, и максимальным отношением некомпактного слоя к компактному (NC/C) — 4,5/1 в конце диастолы (рис. 3). В отсроченную фазу сканирования зоны накопления контрастного вещества не определялись.

При СМ ЭКГ регистрировали единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы.

При генотипировании у пациентки выявлена мутация с.1070T>G (p.Met357Arg, rs730880865) в 12-м экзоне гена *MYH7*.

В представленных клинических случаях наблюдалась связь АЭ с НКМП. Одна из пациенток имела систолическую дисфункцию и манифестирующий синдром WPW; у другой симптомы не проявлялись, отсутствовали расширение камер сердца, систолическая дисфункция и значимые нарушения ритма сердца, что, возможно, объясняется в какой-то мере возрастом пациенток. Плохой прогноз при НКМП связан с систолической дисфункцией [17], тогда как пациенты без признаков сердечной недостаточности (СН) могут в течение длительного периода не иметь симптомов [13]. Своевременная диагностика НКМП чрезвычайно важна из-за высокой смертности больных, прогрессирования СН [17], тромбоэмболических осложнений и жизнеугрожающих аритмий [18].

В недавних исследованиях показана связь сочетания НКМП и АЭ с наличием мутаций в гене *MYH7* [1, 19, 20]. Приведенные клинические случаи представляют собой еще один пример такой ассоциации. При генотипировании у одной из пациенток выявлена мутация с.1169T>G в 13-м экзоне гена *MYH7*, результатом которой является замена лейцина на аргинин в 390-м положении аминокислотной последовательности (p.Leu390Arg). Миссенс-мутация в этом же кодоне,



**Рис. 3.** МРТ сердца: а – четырехкамерная проекция; выраженная трабекулярность верхушечного сегмента ЛЖ; расширение верхушки ЛЖ; апикальное смещение септальной створки ТК в полость ПЖ; б – проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов

приводящая к замене лейцина на пролин (*p.Leu390Pro*), описана ранее у пациента из Западной Европы с обширной зоной некомпактного миокарда в сочетании с АЭ [19]. У 2-й нашей пациентки обнаружена мутация *c.1070T>G (p.Met357Arg, rs730880865)* в 12-м экзоне гена *MYH7*. Эта замена локализована рядом с мутацией *p.Tyr350Asp*, описанной ранее в той же публикации [19]. Анализ *in silico* предсказывает, что обе аминокислотные замены могут влиять на функцию белка. Кроме того, обнаруженные мутации не встречались в многочисленных популяционных исследованиях людей европейского и африканского происхождения, что также указывает на их возможную диагностическую значимость.

Таким образом, сочетание АЭ и НКМП сопряжено с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий и прогрессированием симптомов СН. Пациенты с такой патологией нуждаются в своевременном назначении адекватного лечения и профилактике жизнеугрожающих нарушений ритма и тромбоэмболических осложнений. Наше исследование подтвердило ассоциацию данной патологии с наличием мутаций в гене *MYH7*. Обнаружение мутации у пробанда позволяет генотипировать бессимптомных родственников и выявлять у них заболевание на доклинической стадии, что крайне важно для рекомендации оптимального образа жизни, подбора терапии и снижения риска неблагоприятных исходов заболевания при этой патологии.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература/Reference

1. Van Engelen K., Postma A., van de Meerakker J. et al. Ebstein's anomaly may be caused by mutations in the sarcomere protein gene MYH7 // J. Neth. Heart. – 2013; 21 (3): 113–7. DOI: 10.1007/s12471-011-0141-1.
2. Patra S., Singla V., Kharge J. et al. A patient of Ebstein's anomaly associated with biventricular noncompaction presented with Wolf Parkinson White syndrome – A rare presentation // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2012; 3 (4): 323–5. DOI: 10.4103/0975-3583.102721.
3. Attenhofer Jost C., Connolly H., Warnes C. et al. Noncompacted myocardium in Ebstein's anomaly: Initial description in three patients // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004; 17 (6): 677–80. DOI: 10.1016/j.echo.2004.02.013.
4. Sinkovec M., Kozelj M., Podnar T. Familial biventricular myocardial noncompaction associated with Ebstein's malformation // Int. J. Cardiol. – 2005; 102 (2): 297–302. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.05.033.
5. Arslan S., Gurlertop H., Gundogdu F. et al. Left ventricular noncompaction and mid-caviter narrowing associated with Ebstein's anomaly: three-dimensional transthoracic echocardiographic image // Int. J. Cardiol. – 2007; 115 (1): e52–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.07.117.

6. Saltik L., Eroglu E., Bayrak F. et al. Left ventricular non-compaction associated with Ebstein's anomaly // J. Turk. Kardiyol. Dern. Ars. – 2009; 37: 269–72.

7. Oechslin E., Attenhofer Jost C., Rojas J. et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000; 36 (2): 493–500. PMID: 10933363.

8. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // J. Eur. Heart. – 2008; 29 (2): 270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.

9. Maron B., Towbin J., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention // J. Circulation. – 2006; 113 (14): 1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

10. Arbustini E., Narula N., Dec G. et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014; 64 (3): 304–18. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.027.

11. Arbustini E., Weidemann F., Hall J. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014; 64 (17): 1840–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.030.

12. Chin T., Perloff J., Williams R. et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases // J. Circulation. – 1990; 82 (2): 507–13. PMID: 2372897.

13. Hussein A., Karimianpour A., Collier P. et al. Isolated Noncompaction of the Left Ventricle in Adults // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015; 66 (5): 578–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.017.

14. Arbustini E. et al. Left Ventricular Noncompaction: A Distinct Genetic Cardiomyopathy? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016; 68 (9): 949–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.096.

15. Roberts J., Gollob M., Young C. et al. Bundle Branch Re-Entrant Ventricular Tachycardia: Novel Genetic Mechanisms in a Life-Threatening Arrhythmia // JACC Clin. Electrophysiol. – 2017; 3 (3): 276–88. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.09.019.

16. Delacretaz E., Ganz L., Soejima K. et al. Multi atrial macro-re-entry circuits in adults with repaired congenital heart disease: entrainment mapping combined with three-dimensional electroanatomic mapping // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001; 37 (6): 1665–76. PMID: 11345382.

17. Towbin J. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure // Heart Fail. Clin. – 2010; 6 (4): 453–69. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.06.005.

18. Caliskan K., Ujvari B., Bauernfeind T. et al. The prevalence of early repolarization in patients with noncompaction cardiomyopathy presenting with malignant ventricular arrhythmias // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012; 23 (9): 938–44. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02325.x.

19. Postma A., van Engelen K., van de Meerakker J. et al. Mutations in the sarcomere gene MYH7 in Ebstein anomaly // J. Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011; 4 (1): 43–50. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957985.

20. Budde B., Binner P., Waldmuller S. et al. Noncompaction of the ventricular myocardium is associated with a de novo mutation in the beta-myosin heavy chain gene // J. PLoS One. – 2007; 2 (12): e1362. DOI: 10.1371/journal.pone.0001362.

## RARE CLINICAL CASES: NONCOMPACTION CARDIOMYOPATHY CONCURRENT WITH EBSTEIN'S ANOMALY

Professor **O. Komissarova, MD<sup>1</sup>**; **N. Rineiskaya<sup>1</sup>**; **T. Sevruk<sup>1</sup>**; **I. Gaidel<sup>1</sup>**; **N. Chakova, Candidate of Biological Sciences<sup>2</sup>**; **S. Niyazova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Republican Research and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The paper describes rare clinical cases of Ebstein's anomaly concurrent with noncompaction cardiomyopathy and Wolff-Parkinson-White syndrome, which are associated with MYH7 gene mutations. It discusses diagnosis, clinical manifestations, and management tactics in patients with this pathology.

**Key words:** cardiology, noncompaction cardiomyopathy, Ebstein's anomaly, Wolff-Parkinson-White syndrome, sarcomere genes, MYH7 gene mutations.

**For citation:** Komissarova O., Rineiskaya N., Sevruk T. et al. Rare clinical cases: noncompaction cardiomyopathy concurrent with Ebstein's anomaly // Vrach. – 2019; 30 (12): 43–45. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-11>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-12>

## Случай синдрома Черногубова–Элерса–Данло

**Ю. Нефедьева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**О. Зиганшин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Старцева**<sup>2</sup>,  
**В. Иванова**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск

<sup>2</sup>Челябинский областной клинический  
кожно-венерологический диспансер  
E-mail: women200681@mail.ru

*Синдром Элерса–Данло представляет собой редкую онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу сложных вопросов современной медицины. Кожа гиперэластическая (синдром Черногубова–Элерса–Данло, десмогенез несовершенный) – наследственное заболевание соединительной ткани, обусловленное недостаточным синтезом коллагена различной этиологии. Встречается с частотой 1:5000–1:560000. В статье описано клиническое наблюдение, касающееся пациента с синдромом Элерса–Данло: анамнез, клиническая картина, схема лечения. Данное клиническое наблюдение представляет интерес как редко встречающийся синдром с типичными объективными признаками: гиперрастяжимость кожи, длительное заживление ран с образованием рубцов, гипермобильность суставов.*

**Ключевые слова:** синдром Элерса–Данло, гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов, диагностика, лечение.

**Для цитирования:** Нефедьева Ю., Зиганшин О., Старцева Е. и др. Случай синдрома Черногубова–Элерса–Данло // Врач. – 2019; 30 (12): 46–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-12>

Синдром Черногубова–Элерса–Данло – это гетерогенная группа наследственных заболеваний с проявлениями со стороны кожи, опорно-двигательного аппарата и других органов, наследственная мезенхимальная дисплазия. Болезнь развивается в связи с дефектами молекулярной структуры коллагена, поражая соединительную ткань организма и формируя симптомокомплекс «гиперэластичности кожи», несовершенного десмогенеза Русакова [1, 7]. Заболевание встречается преимущественно у женщин, распространенность – от 1:5000 до 1:560000 [1, 5, 6].

Синдром Черногубова–Элерса–Данло – типичный пример разнородной гетерогенности. Все мутации, которые вызывают синдром, имеют отношение к синтезу белков волоконных элементов соединительной ткани. Молекулярные механизмы патологии соединительной ткани, выявленные только для сердечно-сосудистой системы, регистрируются примерно в 90% наблюдений [2, 9, 10].

В основе патогенеза синдрома Черногубова–Элерса–Данло лежат нарушения структуры фибрилл, способность которых к растяжению вызвана образованием поперечных

ковалентных связей между микрофибриллами, а также размерами и целостностью пучков волокон, приводящих к их неполноценности [3, 5]. Повышенная кровоточивость обусловлена нарушением взаимодействия тромбоцитов с коллагеном и субэндотелием [3, 9].

В настоящее время выделено 6 типов синдрома Элерса–Данло: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазия, дерматоспараксис, большая часть из которых наследуется аутосомно-доминантно [4]. Клиническое и молекулярно-генетическое разграничение типов синдрома актуально для медико-генетического консультирования, так как разным его типам присущи свой тип наследования, прогноз, они различаются по тяжести клинических проявлений. Чаше встречаются легкие формы данлового синдрома с нерезко выраженной гиперэластичностью кожи и избыточной подвижностью суставов, как правило, сочетающиеся с тромбоцитопатией. Одним из наиболее часто встречающихся типов синдрома Черногубова–Элерса–Данло – классический [1, 5, 6]. Средняя продолжительность жизни пациентов с синдромом Черногубова–Элерса–Данло существенно не отличается от популяционной, чего нельзя сказать о качестве их жизни, ограниченном нарушением функции суставов, скелетно-мышечными болями, повышенной утомляемостью.

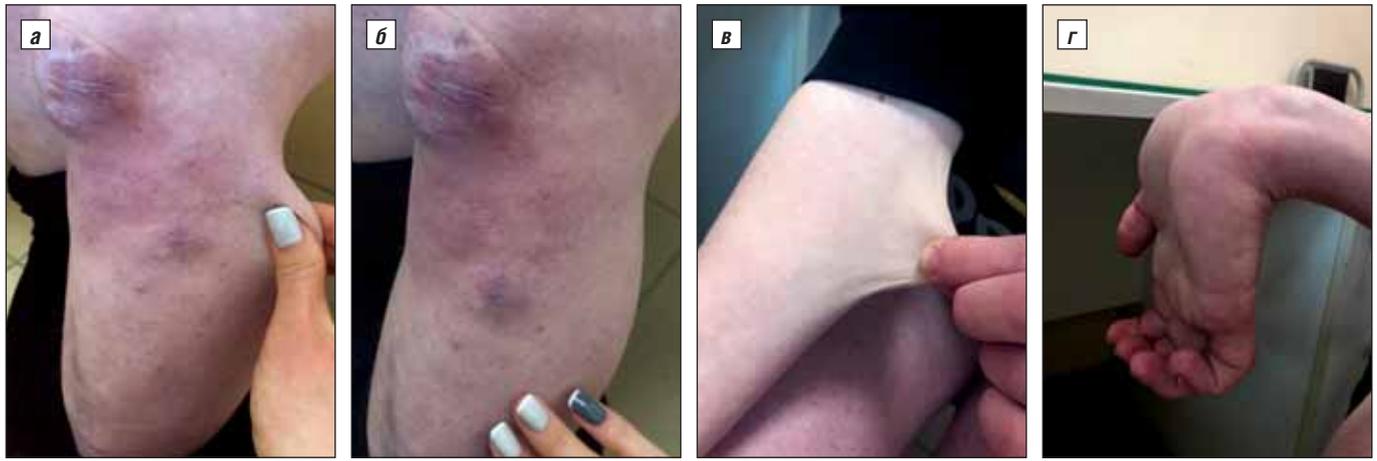
Дифференциальный диагноз проводят с синдромом Марфана, при котором у больных отмечаются высокий рост, арахнодактилия, стрии, врожденная эктопия хрусталика, аневризма аорты, келоидные рубцы плотной консистенции, возможный зуд. Необходимо дифференцировать синдром Черногубова–Элерса–Данло с лимфомой кожи, при которой также выявляется плотная консистенция, но нет связи с травматизацией и липоидным некробиозом, для которого характерен желтоватый оттенок [5].

### ПРОВОДИМ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

*Большая Н., 17 лет, впервые обратилась в поликлиническое отделение ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер» 04.09.18 по направлению акушера-гинеколога на фоне беременности 35–36 нед с жалобами на высыпания на коже туловища, конечностей.*

*Из анамнеза жизни известно, что у больной с рождения отмечались длительное заживление ран с образованием рубцов, гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи. Была консультирована педиатрами, дерматологами, генетиком Областной детской клинической больницы выставлен диагноз: синдром Черногубова–Элерса–Данло. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, ветряная оспа, ангина, перелом латеральной лодыжки левой нижней конечности. Со слов пациентки, есть соматические заболевания: хронический гастрит. Операции: грыжесечение. Аллергическая реакция (в виде высыпаний) на цитрусовые, шоколад. Лекарственной непереносимости нет. Наследственный анамнез: у бабушки синдром Черногубова–Элерса–Данло. Не курит. Менструальный цикл с 12 лет, по 5 дней, через 28 дней. Беременность первая, срок 35–36 нед.*

*Объективно: общее состояние удовлетворительное. Органы и системы без особенностей. Температура тела 36,7°C. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД 120/80 мм рт. ст., пульс – 68 в минуту,*



**Рис. 1.** Больная Н. Клинические проявления синдрома Черногубова–Элерса–Данло у обследованной: а, б – моллюсковые псевдоопухоли; в – повышенная растяжимость кожи; г – переразгибание в лучезапястных суставах

удовлетворительного наполнения. Физиологические отклонения в норме.

Локальный статус: дерматологический процесс носит распространенный, несимметричный характер, локализуется на коже лица, верхних и нижних конечностей. Представлен рубцами синюшно-фиолетового цвета с четкими границами, неправильной формы, от 2×5 до 9×12 см, явлениями рубцовой атрофии. В зоне рубцовых изменений в области разгибательной поверхности коленных суставов сформировались грыжеподобные мягкие выпячивания подкожной клетчатки – моллюсковые псевдоопухоли (рис. 1, а, б). Кожа истончена, при растяжении быстро возвращается в исходное положение (рис. 1, в); переразгибание в лучезапястных (рис. 1, г), голеностопных, коленных суставах, нередко с подвывихами, скелетно-мышечными деформациями.

Проведено дерматоскопическое исследование (рис. 2, а, б). Выставлен диагноз: синдром Черногубова–Элерса–Данло. Пациентка была направлена на консультацию ортопеда для исключения кифосколиоза. В связи со склонностью к внутриглазным кровоизлияниям, разрыву склеры, роговицы, отслойке сетчатки при травме, периодонтиту рекомендованы консультации офтальмолога, кардиолога, стоматолога, генетика, психолога. В связи с высоким риском

преждевременных родов, возможными осложнениями во время беременности рекомендовано ведение беременности в условиях областных учреждений, расширенное гемостазиологическое исследование.

Пациентке рекомендованы кесарево сечение, профилактика травматизации кожи.

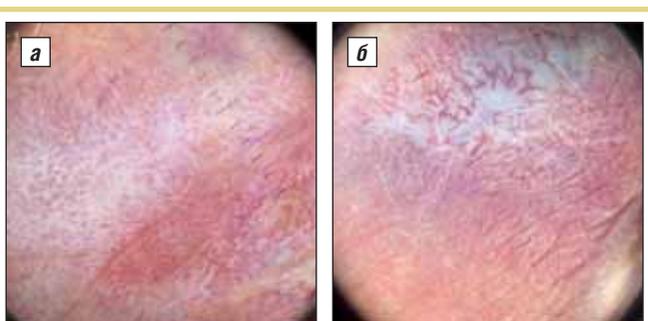
Данное клиническое наблюдение представляет интерес как редко встречающийся синдром с типичными объективными признаками: гиперрастяжимость кожи, длительное заживление ран с образованием рубцов, гипермобильность суставов. Ранняя диагностика и назначение симптоматической терапии позволяют существенно улучшить качество жизни пациента.

\*\*\*

Конфликт интересов отсутствует.

## Литература/Reference

1. Антонович А.П., Миронович М.М. Синдром Элерса–Данлоса. Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2015. Сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. Под ред. О.К. Кулаги, Е.В. Барковского / Минск, 2015; с. 1407 [Antonovich A.P., Mironovich M.M. Sindrom Elersa-Danlosa. Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii 2015. Sb. tez. dokl. 69-i nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh s mezhdunar. uchastiem. Pod red. O.K. Kulagi, E.V. Barkovskogo / Minsk, 2015; s. 1407 (in Russ.)].
2. Аргунова Е.Ф., Иванова О.Н., Гуринова Е.Е. и др. Синдром Элерса–Данлоса у ребенка 6 лет // Тихоокеанский мед. журн. – 2014; 2 (56): 105–6 [Argunova E.F., Ivanova O.N., Gurinova E.E. et al. Ehlers-Danlos syndrome in a child of 6 years // Tikhookeanskii med. zhurn. – 2014; 2 (56): 105–6 (in Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-elersa-danlosa-u-rebenka-6-let> (дата обращения: 25.11.2018).
3. Блиnnикова О.Е., Козлова С.И., Прытков А.Н. и др. Клиникогенетическая характеристика синдрома Элерса–Данлоса // Вестн. дерматол. и венерол. – 2005; 2: 45–8 [Blinnikova O.E., Kozlova S.I., Prytkov A.N. i dr. Klinikogeneticheskaya kharakteristika sindroma Elersa-Danlosa // Vestn. dermatol. i venerol. – 2005; 2: 45–8 (in Russ.)].
4. Добрин Б.Ю., Хохлова А.В. Нейросоматическая дезорганизация в синдроме Элерса–Данлоса в аспекте возможных социальных последствий // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011; 6 (1): 157 [Dobrin B.Yu., Khokhlova A.V. Neirosomaticheskaya dezorganizatsiya v sindrome Elersa-Danlosa v aspekte vozmozhnykh sotsial'nykh posledstviy // Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. – 2011; 6 (1): 157 (in Russ.)].



**Рис. 2.** То же наблюдение. Дерматоскопическая картина синдрома Черногубова–Элерса–Данло (а, б)

5. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы // Рос. кардиол. журн. – 2013; 4 (102): 38–44 [Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reeva S.V. et al. Diagnostics of inherited connective tissue disorders: achievements and future directions // Russian Journal of Cardiology. – 2013; 4 (102): 38–43 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-38-43>.

6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы имедико-генетическое консультирование: атлас-справочник. 3-е изд., перераб. и дополн. / М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007; 448 с. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvennyye sindromy imediko-geneticheskoe konsul'tirovanie: atlas-spravochnik. 3-e izd., pererab. i dopoln. / М.: Т-во nauchnykh izdaniy KMK; Avtorskaya akademiya, 2007; 448 s. (in Russ.)].

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Элерса–Данлоса [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Elersa–Danlosa (in Russ.)].

8. Beington P. Ehlers–Danlos syndrome // Ann. Rheum. Dis. – 1970; 29 (3): 332–33.

9. Schalkwijk J., Zweers M., Steijlen P. et al. A recessive form of Ehlers–Danlos syndrome caused by Tenascin-X deficiency // Engl. J. Med. – 2001; 345 (16): 1167–75. DOI: 10.1056/NEJMoa002939.

10. Schwarze U., Atkinson M., Hoffman G. et al. Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers–Danlos Syndrome (types I and II) // Am. J. Hum. Gen. – 2000; 66: 1757–65. DOI: 10.1086/302933.

#### A CASE OF CHERNOGUBOV-EHLERS-DANLOS SYNDROME

**Yu. Nefedeva**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **O. Ziganshin**<sup>1</sup>, MD; **E. Startseva**<sup>2</sup>; **V. Ivanova**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk

<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereology Dispensary

*Ehlers–Danlos syndrome is a rare ontogenetic anomaly in the body's development, which is one of the challenges to modern medicine. Hyperelastic skin (Chernogubov–Ehlers–Danlos syndrome, imperfect desmogenesis) is a hereditary connective tissue disease caused by insufficient collagen synthesis of various etiologies. Its prevalence is between 1:5,000 and 1:560,000. The paper describes a clinical case in a patient with Ehlers–Danlos syndrome, which includes: his medical history, clinical presentations, and treatment regimen. This clinical case is of interest as a rare syndrome with typical objective signs, such as skin hyperextensibility, prolonged wound healing with scarring, and joint hypermobility.*

**Key words:** Ehlers–Danlos syndrome, skin hyperextensibility, joint hypermobility, diagnosis, treatment.

**For citation:** Nefedeva Yu., Ziganshin O., Startseva E. et al. A case of Chernogubov–Ehlers–Danlos syndrome // Vrach. – 2019; 30 (12): 46–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-12>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-13>

## Использование Селанка в лечении вегетативных и психоэмоциональных расстройств при климактерическом синдроме у женщин

**П. Стариков**<sup>1, 2</sup>, кандидат медицинских наук, **В. Федоров**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
<sup>1</sup>Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород  
<sup>2</sup>Центральная городская клиническая больница, Великий Новгород  
<sup>3</sup>Ярославский государственный медицинский университет  
**E-mail:** [starikovpavel@mail.ru](mailto:starikovpavel@mail.ru)

*Изучена роль Селанка в терапии вегетативных и психоэмоциональных расстройств при климактерическом синдроме у женщин.*

**Ключевые слова:** неврология, терапия, женское здоровье, климактерический синдром, психоэмоциональные расстройства, Селанк.

**Для цитирования:** Стариков П., Федоров В. Использование Селанка в лечении вегетативных и психоэмоциональных расстройств при климактерическом синдроме у женщин // Врач. – 2019; 30 (12): 48–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-13>

Наступление менопаузы – один из критических периодов в жизни женщины. Именно в пери- и постменопаузальном периоде у 65–80% женщин развивается климактерический синдром (КС) и появляются соматические и психические заболевания, существенно сказывающиеся на качестве и общей продолжительности жизни [2]. На сегодня >10% женщин находятся в периоде менопаузы (>50 лет), а к 2030 г. их численность составит 1,2 млрд [4, 14].

В результате угасания функций яичников женский организм в течение ряда лет функционирует в состоянии постоянно меняющегося эндокринного статуса, заканчивающегося переходом к новому гормональному гомеостазу, который резко отличается от такового в фертильном возрасте. Этот переход характеризуется дефицитом эстрогенов и прогестерона с относительным преобладанием андрогенов. Снижение уровня секреции эстрогенов и прогестерона в ткани яичников сопровождается повышением (по принципу обратной связи) синтеза гонадотропинов, снижается и продукция кальцитонина, инсулина и др. [12, 14].

Падение уровня эстрогенов способствует развитию метаболических нарушений в эстрогенозависимых органах и тканях, глубина и выраженность которых зависят от длительности пребывания женщины в условиях эстрогенного дефицита. Для климактерического периода в жизни женщины характерна определенная стадийность изменений: ранние симптомы – КС (вазомоторные и эмоционально-веге-

тативные нарушения), средневременные (урогенитальные расстройства, изменения придатков кожи, сексуальная дисфункция) и поздние обменные нарушения (сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, остеоартриты, болезнь Альцгеймера) [6, 12, 14].

Физиологическим считается климакс, протекающий без выраженных нейрогуморальных симптомов, с постепенным угасанием менструальной функции и проявляющийся признаками, не вызывающими симптомов болезни [5]. Нередко климактерический период приобретает патологическое течение и развивается КС – своеобразный симптомокомплекс, течение которого характеризуется вазомоторными, эндокринно-обменными и нервно-психическими нарушениями [3].

Общая частота КС варьирует от 40 до 80–90%. Клинические симптомы могут проявляться с разной частотой по отношению ко времени прекращения менструации (менопауза): в пременопаузальном периоде – у 35–40% больных, сразу с наступлением менопаузы – у 39–85%, в течение 1 года после менопаузы – у 26%, через 2–5 лет после менопаузы – у 3% [18, 21]. Только у 18% женщин острые проявления КС исчезают в течение 1-го года с момента их появления. Их продолжительность до 5 лет наблюдается у 35–56%. Еще более длительное течение заболевания отмечается у 26% пациенток. Наибольшая частота и интенсивность типичных проявлений КС встречается в первые 2–3 года постменопаузы [17].

Почти у половины женщин с КС (51%) он протекает тяжело, у каждой 3-й (33%) его проявления носят умеренный характер и только в 16% случаев КС сопровождается легкими проявлениями [17, 18].

Многообразные симптомы КС можно объединить в 3 группы – нейропсихические, вегетативно-сосудистые и эндокринно-обменные [5, 14]. Соматические проявления КС включают в себя классические вазомоторные симптомы – приливы и потливость в ночные часы, ощущение жара. Приливы жара с обильным потоотделением являются наиболее ранними и специфичными симптомами угасания функции яичников [14]. Самый высокий уровень нарушений при КС отмечен в психоэмоциональной сфере (у 78,4% пациенток), в то время как нейровегетативные и метаболические изменения выявлялись соответственно лишь у 63,6 и 46,6%, что указывает на значительный удельный вес психопатологии в клинике климактерических расстройств. Наиболее частые психоэмоциональные расстройства (ПЭР) – повышенная тревожность (не менее чем у 1/2 женщин), депрессия (у 10%), неврастения (у 13%), снижение когнитивных функций (КФ – у большинства) [3, 21]. У пациенток наблюдаются разной степени снижение настроения или его колебания, нарушения сна, тревога, ангедония, а также забывчивость, затруднения концентрации внимания, трудности принятия решений [6].

Причинами развития ПЭР у женщины в перименопаузе могут быть переживания по поводу старения, семейные и социальные дисгармонии, а также физиологические процессы, сопровождающие наступление климакса [6]. По сравнению с общей популяцией развитию депрессий в период перименопаузы способствуют развод, бездетность, потеря социального обеспечения, наличие психических расстройств, низкий уровень образования [19].

В период климакса у женщин чаще всего возникают комбинированные ПЭР: одновременно наблюдаются разной степени выраженности сниженное настроение или его коле-

бания, нарушения сна, тревога, снижение интереса к жизни, когнитивные расстройства (КР) [13].

Основная задача лечения КС – улучшение качества жизни (КЖ), которое может снижаться под влиянием неблагоприятных последствий эстрогенного дефицита. Главным направлением медикаментозной терапии является комплексная коррекция гормонодефицитных состояний на основе заместительной гормональной терапии, а при ее невозможности – применение селективных эстрогенрецепторных модуляторов, а также фитоэстрогенных препаратов [2].

Для лечения ПЭР при КС применяются в зависимости от ведущего синдрома препараты следующих классов: транквилизаторы – при тревожных состояниях, антидепрессанты – при наличии депрессии, нейролептики – при истерических проявлениях, средства с психоактивирующим действием – в случае астенического синдрома и неврастении, ноотропы – при КР (Лукьянова Е.В., 2013). Одной из основных нерешенных проблем терапии данной патологии является то, что у большинства пациентов имеет место сочетание различных ПЭР, при которых применяются комбинации психотропных препаратов разных классов. Однако подавляющее большинство этих лекарственных средств (ЛС) обладают многообразными нежелательными эффектами (включая такие, как лекарственная зависимость и синдром отмены, органоспецифическая токсичность и отрицательное влияние на КФ) и выраженным межлекарственным взаимодействием [8].

Для выхода из создавшейся ситуации применяют безопасные препараты с комбинированным типом действия. Таковым является Селанк – представитель регуляторных пептидов – ЛС нового класса. Это – гептапептид, в основе структуры которого лежит олигопептид тафцин (H-Thr-Lys-Pro-Arg-OH). К тафцину с С-конца была добавлена группировка Pro-Gly-Pro (глипролин), защищающая его от быстрой деградации под действием протеолитических ферментов.

Спектр психотропной активности препарата достаточно широк. Это – анксиолитик с антидепрессивным эффектом, антиастеническим действием и активирующим влиянием на мнестические и КФ [10]. Таким образом, Селанк может заменить как минимум сразу 4 группы психотропных препаратов – транквилизаторы, антидепрессанты, ноотропы и антиастенические средства.

Анксиолитическое и антидепрессивное действие Селанка связано с регуляцией на уровне генома синтеза и метаболизма норадреналина, серотонина и энкефалинов в эмоциогенных зонах головного мозга [7, 10, 11, 20] и показано в ряде клинических исследований [8, 15, 16]: препарат снижает поведенческие проявления тревоги, не вызывая характерных для большинства распространенных анксиолитиков побочных эффектов (миорелаксация, седация, сонливость и др.). В то же время его анксиолитический эффект сопоставим с действием известных транквилизаторов (феназепам, альпразолам, гидазепам, медазепам) [1, 8]. Антиастеническое действие Селанка связано с регуляцией синтеза дофамина, а ноотропный эффект – с усилением нейропластических и нейротрофических влияний в ЦНС. Препарат обладает также вегетостабилизирующей и стресспротективной активностью.

Многочисленные клинические наблюдения подтвердили высокую безопасность Селанка для пациентов: он не вызывает явлений толерантности, лекарственной зависимости и синдрома отмены [1, 10]. Установлено также, что Селанк не

обнаруживает явлений токсичности при введении в дозах, в 200–500 раз превышающих терапевтическую [1, 10]. В отличие от большинства транквилизаторов Селанк не требует титрования доз и хорошо сочетается с любой психо- и нейроактивной терапией.

Отсутствие у препарата гипноседативных и миорелаксантных свойств и наличие положительного влияния на КФ позволяют применять Селанк у лиц разных профессий, в том числе связанных с повышенным вниманием и координацией движений (водители транспортных средств, операторы и т.д.).

Абсолютная биодоступность Селанка при интраназальном введении – 92,8%. Препарат быстро всасывается со слизистой носа и через 30 с обнаруживается в плазме крови, а в течение 1-й минуты – и в структурах головного мозга [9]

Важная терапевтическая «ниша» Селанка – профилактика и терапия тревожно-депрессивных состояний, возникающих на фоне тяжелых непсихических заболеваний (соматические, нервные, онкологические и др.) и значимо утяжеляющих их течение [15].

Изучена роль Селанка в терапии вегетативных расстройств и ПЭР при КС у женщин.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 женщин с разными проявлениями КС. Средний возраст обследованных – 56,1±4,2 года. Длительность КС колебалась в пределах от 3 мес до 6 лет, составляя в среднем 2,8±1,3 года.

Критерии включения в исследование: письменное согласие пациентки; отсутствие менструаций в течение периода не менее 1 года и не более 10 лет; наличие вегетативных проявлений КС; отсутствие в анамнезе оперативных вмешательств на органах малого таза с удалением яичников.

Всем пациенткам проведено полное клиническое обследование, включающее в себя исследование объективно-го, гинекологического статуса, применение лабораторных

и инструментальных методов. Динамика выраженности основных симптомов КС оценивалась по 4-балльной шкале: 0 баллов – отсутствие жалоб; 1 балл – легкие проявления; 2 балла – нарушения средней тяжести; 3 балла – максимальная выраженность симптома. Для уточнения характера и выраженности вегетативных и психоэмоциональных нарушений климактерического периода проведена их оценка с применением индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (менопаузальный индекс – МПИ). Психоэмоциональную сферу оценивали по шкале личностной и ситуативной тревожности Ч.Д. Спилбергера, шкале-опроснику Центра эпидемиологических исследований депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) и опроснику САН (самочувствие, активность, настроение).

Обследование проводили при 1-м приеме и после 14-дневной терапией Селанком. Препарат вводили интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 14 дней (0,9 мг/сут).

Для статистической обработки результатов применяли пакеты прикладных программ MS Excel, Statistica 6.0. Использовались непараметрические критерии, точный критерий Фишера и Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент 1-го обследования преобладающими жалобами были: у 100% пациенток – приливы жара, повышенная раздражительность и тревожность, снижение работоспособности; у 80% – обильное потоотделение и головная боль; у 76,3% – нарушение сна; у 66,7% – мышечная слабость; у 60% – сниженное настроение и апатия; у 40% – снижение или отсутствие либидо; у 26,7% – приступы сердцебиения, боли в сердце.

На фоне лечения Селанком выраженность проявления вегетативных нарушений и ПЭР в целом снизилась в 2,5–11,0 раз. Уменьшилось и число пациенток, у которых наблюдалась описанная симптоматика (табл. 1): приливы, обильное потоотделение и головная боль имели место у 56,7% пациенток; повышенная раздражительность и тревожность – у 50%; нарушение сна, сниженное настроение и апатия, падение работоспособности – у 46,7–40%; апатия, повышенная истощаемость – у 13,3%; мышечная слабость, снижение или отсутствие либидо, приступы сердцебиения, боли в сердце – не более чем у 10%.

При начальном обследовании МПИ в целом свидетельствовал о средней степени тяжести КС (табл. 2). Анализ отдельных параметров МПИ указывает на наибольшее изменение уровня нейровегетативной и психоэмоциональной симптоматики, вплотную приблизившегося к нижней границе тяжелой степени заболевания. Распределение МПИ у отдельных пациенток выявило следующую картину: слабая степень КС (МПИ – 12–34 балла) имела место у 10 женщин, средняя – у 15, тяжелая – у 5 женщин.

Лечение Селанком снизило напряженность вегетативных нарушений и ПЭР, фактически не влияя на уровень эндокринно-метаболических сдвигов. МПИ стал соответствовать таковому при легкой степени течения КС; то же можно сказать об нейровегетативной и психоэмоциональной симптоматике. Распределение МПИ изменилось: слабая степень КС стала определяться у 24 женщин (ранее – у 10); средняя – у 6 (ранее – у 15); тяжелая степень КС отсутствовала (ранее – у 5).

Опросник Спилбергера выявил у женщин с КС повышенную тревожность. В умеренной степени возрастала как ситуа-

Таблица 1

#### Динамика основных симптомов КС под влиянием Селанка (M±m); баллы

Симптом	До лечения	После 14-дневной терапии Селанком
Повышенная тревожность	2,67±0,21	0,70±0,09*
Повышенная раздражительность	2,75±0,19	0,76±0,15*
Сниженное настроение	2,60±0,20	0,56±0,15*
Апатичность, безразличие	2,00±0,27	0,17±0,09*
Повышенная истощаемость	1,83±0,23	0,17±0,08*
Снижение работоспособности	2,13±0,17	0,59±0,11*
Расстройства сна	2,75±0,20	0,76±0,15*
Мышечная слабость	1,10±0,25	0,18±0,08*
Приливы	1,65±0,30	0,47±0,10*
Потливость	1,52±0,20	0,53±0,15*
Головные боли	2,33±0,21	0,94±0,18*
Сердцебиение, боли в сердце	1,55±0,26	0,54±0,17*

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* – достоверность различий с показателем до лечения (p<0,05).

# Издательский дом «Русский врач» предлагает подписку на журналы



Все журналы ИД «Русский врач» решением Президиума Высшей аттестационной комиссии (ВАК) включены в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журналы включены в Российский индекс научного цитирования

Более подробную информацию вы можете найти на сайте: [WWW.RUSVRACH.RU](http://WWW.RUSVRACH.RU)



## ВРАЧ ([WWW.VRACHJOURNAL.RU](http://WWW.VRACHJOURNAL.RU))

История журнала началась более 100 лет назад. Тогда издание имело подзаголовок: «Еженедельная газета, посвященная всем отраслям медицинской науки, общественной и частной гигиене и вопросам врачебного быта». В 1988 г. по инициативе академика Е.И. Чазова на I Всесоюзном съезде врачей было принято решение о возобновлении издания. В 1990 г. вышел первый номер возрожденного журнала.

**Подписной индекс по каталогу «Роспечать» — полугодовой индекс — 71425, годовой индекс — 45863**

**по каталогу агентства «Пресса России» — полугодовой индекс — 44461, годовой индекс — 12146 по каталогу «Подписные издания» — П3011**



## МОЛЕКУЛЯРНАЯ МЕДИЦИНА ([WWW.MOLMEDJOURNAL.RU](http://WWW.MOLMEDJOURNAL.RU))

Журнал освещает результаты научных исследований в таких областях, как исследование молекулярных и генетических основ этиологии и патогенеза социально значимых заболеваний с целью разработки новых методов диагностики и способов эффективной терапии заболеваний человека, в том числе на основе технологий ядерной медицины.

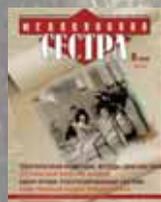
**Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» — П7982**



## ФАРМАЦИЯ ([WWW.PHARMACIYAJOURNAL.RU](http://WWW.PHARMACIYAJOURNAL.RU))

Научно-практический журнал для провизоров и фармацевтов издается с 1952 г. Издание освещает результаты научных исследований по всем направлениям современной фармации. На страницах журнала подробно рассматриваются новые технологии, направленные на получение оригинальных препаратов, в том числе с использованием нанотехнологий, вопросы перевода экстенпоруальной рецептуры в промышленное производство, результаты фармакоэкономических и фармакологических исследований.

**Подписной индекс по каталогу «Роспечать» — 71477, «Подписные издания» — П6658**



## МЕДИЦИНСКАЯ СЕСТРА ([WWW.MEDSESTRAJOURNAL.RU](http://WWW.MEDSESTRAJOURNAL.RU))

Первый в России журнал для медсестер начал выходить в свет в 1942 г.

Журнал предоставляет уникальную информацию об отечественном и зарубежном опыте сестринского дела, знакомит с современными технологиями сестринской практики, информирует о новых направлениях в сестринской науке, образовании, международном сестринском движении.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать» — полугодовой индекс — 47989, годовой индекс — 80883**

**по каталогу агентства «Пресса России» — полугодовой индекс — 44463, годовой индекс — 12147 по каталогу «Подписные издания» — П3281**



## ВОПРОСЫ БИОЛОГИЧЕСКОЙ, МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ ([WWW.VMPCJOURNAL.RU](http://WWW.VMPCJOURNAL.RU))

Журнал освещает новое в науках о жизни, включая метаболимику, протеомику, разработки нанобиомедтехнологий живых систем; уделяет внимание разработкам современных биотест-систем, знакомит с достижениями по совершенствованию биообъектов, используемых в качестве средств производства для создания перспективных лекарственных технологий.

**Подписной индекс по каталогу «Подписные издания» — П7985**



## ЛАБОРАТОРНЫЕ ЖИВОТНЫЕ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ([WWW.LAVANIMALSJOURNAL.RU](http://WWW.LAVANIMALSJOURNAL.RU))

Целью журнала является повышение качества экспериментальных исследований путем распространения передовых знаний о лабораторных животных и их использовании в научных целях. Журнал содержит публикации, включающие информацию о лабораторных животных, их благополучии, поведении, анатомии, физиологии и биохимии в норме, при патологии и в эксперименте.

ционная, так и личностная тревожность. Однако личностная тревожность повышалась больше, чем ситуационная, и по своим параметрам (баллам) приближалась к нижней границе тревожности высокой степени. После приема Селанка уровень тревожности становился низким, причем ситуационная и личностная тревожность (в баллах) стала практически одинаковой.

У женщин с КС обнаруживалось депрессивное состояние: шкала CES-D показала, что пациентки набрали средний балл  $24,8 \pm 3,7$ , соответствующий переходу легкой депрессии в умеренную. Распределение баллов по CES-D у отдельных пациенток выявило следующее: депрессия отсутствовала (<19 баллов) у 2 женщин, легкая депрессия (19–26 баллов) отмечалась у 16, умеренная (27–36 баллов) – у 10, тяжелая (>36 баллов) – у 2.

Селанк значимо повышал настроение и самочувствие пациенток: средний балл депрессии снизился на 40% (до <19), что позволяет говорить о достоверной инволюции депрессивного состояния. Распределение больных по степени депрессии было следующим: депрессия отсутствовала у 18 (60%) обследуемых (ранее – у 6,7%); легкая степень выявлена у 10 (33%), ранее – у 53,3%; умеренная – у 2 (6,7%), ранее – у 33%; тяжелая депрессия отсутствовала.

Опросник САН показал, что у женщин с КС значимо снижены такие важные субъективные параметры, как самочувствие, активность и настроение. Применение Селанка достоверно повысило их до нормальных значений. Наиболее значимо (в 2,2 раза) поднялось настроение, несколько менее – самочувствие (на 75%) и активность (на 70%).

Исследование выявило высокую переносимость препарата. В процессе его применения не зарегистрировано ни одного сколько-нибудь значимого побочного эффекта.

Таким образом, ПЭР – обязательная клиническая компонента КС. ПЭР объективно ухудшает как течение заболевания, так и КЖ больных, а учитывая прямую связь между эмоциогенными и вегетативными центрами ЦНС, можно утверждать, что чем сильнее выраженность ПЭР, тем больше степень нейровегетативных расстройств. Однако подбор адекватной психоактивной терапии для лечения КС

представляет собой достаточно сложную задачу, поскольку требует учета многих факторов – тяжести сопутствующих заболеваний, выраженности и стадии климактерия, особенностей аффективных нарушений [6]. У большинства пациенток сочетаются различные ПЭР (тревожность, депрессия, неврастения и др.), при которых требуется применение комбинации психотропных препаратов разных классов, небезопасных для больных и зачастую имеющих противоположный характер действия.

Селанк оказывает значимое противотревожное, антидепрессивное и антиастеническое действие, препятствует нарушению КФ [8]. Обладая высокой степенью безопасности, Селанк охватывает практически весь спектр ПЭР при климаксе. Он устраняет эмоционально-негативное напряжение, снижает влияние тревожности на вегетативный дисбаланс, повышает общую адаптацию и редуцирует повышенную истощаемость, слабость, потливость, тахикардию и другие явления психической и физической астении [8, 11]. Все это способствует редукции ПЭР при климаксе и восстанавливает объективное отношение больного к собственному состоянию.

Анализ характера и выраженности вегетативных нарушений и ПЭР в период климакса показал, что Селанк в большей степени оказывает положительное влияние на психоэмоциональный статус женщины и в несколько меньшей степени – на вегетативные проявления КС. Поскольку эмоции всегда имеют вегетативное обеспечение, можно предположить, что Селанк в первую очередь нормализует работу эмоциогенных структур ЦНС, а его вегетостабилизирующая активность вторична.

Таким образом, исследование выявило высокую клиническую эффективность Селанка в лечении нейровегетативных нарушений и ПЭР у женщин с КС, а также его хорошую клиническую переносимость.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Динамика выраженности вегетативных нарушений и ПЭР в период климакса под влиянием Селанка (M±m); баллы		
Шкалы и опросники	До лечения	После терапии
Индекс Куппермана–Уваровой:		
нейровегетативные симптомы	29,6±3,8	13,8±1,2*
эндокринно-метаболические симптомы	4,0±1,4	3,8±0,8
психоэмоциональные симптомы	13,2±1,9	4,0±0,9*
МПИ	46,8±4,4	21,6±3,8*
Опросник Спилбергера:		
ситуационная тревога	33,6±3,6	23,7±2,9*
личностная тревога	42,1±3,8	23,2±3,6*
CES-D	24,8±3,7	15,2±2,2*
Опросник САН:		
самочувствие	2,8±0,5	4,9±0,4*
активность	2,7±0,5	4,8±0,4*
настроение	2,3±0,4	5,1±0,3*
общий индекс	2,6±0,5	4,9±0,4*

Таблица 2

## Литература/Reference

1. Андреева Л.А., Алфеева Л.Ю., Гривенников И.А. и др. Анксиолитическое средство и фармацевтическая композиция анксиолитического действия. Патент Российской Федерации №2155065, 2000 [Andreeva L.A., Alfeeva L.Yu., Grivennikov I.A. et al. Anksioliticheskoe sredstvo i farmatsevticheskaya kompozitsiya anksioliticheskogo deistviya. Patent Rossiiskoi Federatsii №2155065, 2000 (in Russ.)].
2. Баранов И.И., Серов В.Н. Климактоплан в терапии климактерического синдрома // РМЖ. – 2005; 1: 11–4 [Baranov I.I., Serov V.N. Klimaktoplan v terapii klimaktericheskogo sindroma // RMZh. – 2005; 1: 11–4 (in Russ.)].
3. Гависова А.А., Твердикова М.А., Балушкина А.А. Климактерический синдром: особенности терапии психоэмоциональных нарушений // РМЖ. – 2009; 20: 1408–11 [Gavisova A.A., Tverdikova M.A., Balushkina A.A. Klimaktericheskii sindrom: osobennosti terapii psikhoemotsional'nykh narushenii // RMZh. – 2009; 20: 1408–11 (in Russ.)].
4. Гурьева В.А., Карачева Ю.О. Эффективность озонотерапии и препарата цимцифуги при сочетанной патологии: дисциркуляторной энцефалопатии I–II стадии и климактерическом синдроме легкой степени тяжести // РМЖ. – 2010; 19: 1179 [Gur'eva V.A., Karacheva Yu.O. Effektivnost' ozonoterapii i preparata tsimtsifugi pri sochetannoi patologii: distsirkulyatornoi entsefalopatii I–II stadii i klimaktericheskome sindrome legkoj stepeni tyazhesti // RMZh. – 2010; 19: 1179 (in Russ.)].
5. Дикевич Е.А. Некоторые вопросы коррекции психоэмоциональных расстройств, связанных с климаксом // РМЖ. – 2007; 28: 2186 [Dikevich E.A. Nekotorye voprosy korrektsii psikhoemotsional'nykh rasstroistv, svyazannykh s klimaksom // RMZh. – 2007; 28: 2186 (in Russ.)].

6. Дикевич Е.А., Овинникова Т.Е. Терапия депрессивных расстройств, связанных с перименопаузой // РМЖ. – 2008; 12: 1720–3 [Dikevich E.A., Ovinnikova T.E. Terapiya depressivnykh rasstroistv, svyazannykh s perimenopauzoi // RMZh. – 2008; 12: 1720–3 (in Russ.)].

7. Зозуля А.А., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. Ингибирующий эффект Селанка на активность энкефалиндеградирующих ферментов как один из возможных механизмов его анксиолитического действия // Бюл. эксп. биол. мед. – 2001; 131 (4): 376–8 [Zozulya A.A., Kost N.V., Sokolov O.Yu. et al. Ingibiruyushchii effekt selanka na aktivnost' enkefalindegradiruyushchikh fermentov kak odin iz vozmozhnykh mekhanizmov ego anksioliticheskogo deistviya // Byul. eksp. biol. med. – 2001; 131 (4): 376–8 (in Russ.)].

8. Зозуля А.А., Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2008; 108 (4): 38–49 [Zozulya A.A., Neznamov G.G., Syunyakov T.S. et al. Effektivnost' i vozmozhnye mekhanizmy deistviya novogo peptidnogo anksiolitika Selanka pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstroistva i nevrastenii // Zhurn. nevrol. i psikiat. im. S.S. Korsakova. – 2008; 108 (4): 38–49 (in Russ.)].

9. Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В. и др. Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их деградации *in vivo* и *in vitro* // Биоорганическая химия. – 2006; 32 (2): 80–8 [Zolotarev Yu.A., Dadayan A.K., Dolotov O.V. et al. Evenly Tritium-Labeled Peptides in Study of Peptide *In Vivo* and *In Vitro* Biodegradation // Bioorganicheskaya khimiya. – 2006; 32 (2): 80–8 (in Russ.)].

10. Козловская М.М., Незнамов Г.Г., Кошелев В.В. и др. Результаты клинико-фармакологического исследования пептидного препарата Селанк в качестве анксиолитического средства // Соц. и клин. психиатрия. – 2003; 4: 28–36 [Kozlovskaya M.M., Neznamov G.G., Koshelev V.V. et al. Rezul'taty kliniko-farmakologicheskogo issledovaniya peptidnogo preparata Selank v kachestve anksioliticheskogo sredstva // Sots. i klin. psikiatriya. – 2003; 4: 28–36 (in Russ.)].

11. Кост Н.В. Опиоидергические механизмы тревожных расстройств и эффектов анксиолитических препаратов. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2007; 49 с. [Kost N.V. Opioidergicheskie mekhanizmy trevozhnykh rasstroistv i effektivov anksioliticheskikh preparatov. Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. M., 2007; 49 s. (in Russ.)].

12. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию / М., 2001; 685 с. [Kulakov V.I., Smetnik V.P. Rukovodstvo po klimakteriyu / M., 2001; 685 s. (in Russ.)].

13. Лобачев Л.С. Динамические тенденции депрессивных расстройств. Мат-лы I Научно-практ. конф. психиатров и наркологов. Ростов-на-Дону, 2004; с. 239–95; 29–31 [Lobachev L.S. Dinamicheskie tendentsii depressivnykh rasstroistv. Mat-ly I nauchno-prakt. konf. psikiatrov i narkologov. Rostov-na-Donu, 2004; s. 239–95; 29–31 (in Russ.)].

14. Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. Современные возможности диагностики и лечения климактерического синдрома // РМЖ. – 2008; 25: 1712 [Manusharova R.A., Cherkezova E.I. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya klimaktericheskogo sindroma // RMZh. – 2008; 25: 1712 (in Russ.)].

15. Мясоедов Н.Ф., Иллариошкин С.Н., Журавлева Е.Ю. и др. Пептидная нейропротекция препаратом «Селанк, капли назальные 0,15%» у пациентов на ранней стадии с болезнью Паркинсона // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013; 6: 86–95 [Myasoedov N.F., Illarioshkin S.N., Zhuravleva E.Y. et al. Peptide preparation neuroprotection «Selank – 0,15 % a nasal drop solution» patients with parkinson's disease at an early stage // Vestn. neurologii, psikiatrii i neurokhirurgii. – 2013; 6: 86–95 (in Russ.)].

16. Незнамов Г.Г., Сюняков Т.С. и др. Результаты клинико-фармакологического исследования ноотропных свойств Селанка – нового анксиолитика пептидной природы // Психиатрия. – 2010; 4: 26–35 [Neznamov G.G., Syunyakov T.S. et al. Rezul'taty kliniko-farmakologicheskogo issledovaniya nootropnykh svoistv Selanka – novogo anksiolitika peptidnoi prirody // Psikiatriya. – 2010; 4: 26–35 (in Russ.)].

17. Репина М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном // Фарматека. – 2008; 14: 39–44 [Repina M.A. Problemy menopauzal'nogo perekhoda: nizkodozirovannaya zamestitel'naya gormonal'naya terapiya mikronizirovannym estradiolom v sochetanii s didrogesteronom // Farmateka. – 2008; 14: 39–44 (in Russ.)].

18. Саидова Р.А., Александян С.Г., Тропынина Е.В. Современные принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции в перименопаузальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008; 4: 46–52 [Saidova R.A., Aleksanyan S.G., Troпыnina E.V. Modern principles of hormonal correction of menstrual disorders in perimenopause // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2008; 4: 46–52 (in Russ.)].

19. Сметник В.П. Медицина климактерия / Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006; 848 с. [Smetnik V.P. Meditsina klimakteriya / Yaroslavl': OOO «Izdatel'stvo Litera», 2006; 848 s. (in Russ.)].

20. Сюняков Т.С. Клинико-фармакологическая характеристика анксиолитического действия нового пептидного препарата селанк. Автореф. дисс. ... канд. Мед. Наук. М., 2010; 24 с. [Syunyakov T.S. Kliniko-farmakologicheskaya kharakteristika anksioliticheskogo deistviya novogo peptidnogo preparata selank. Avtoref. diss. ... kand. Med. Nauk. M., 2010; 24 s. (in Russ.)].

21. Schnatz P., Banever A., Greene J. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study // Menopause. – 2005; 12 (5): 623–9.

## THE USE OF SELANK IN THE TREATMENT OF AUTONOMIC AND PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS IN WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME

P. Starikov<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences, Professor V. Fedorov<sup>2</sup>, MD

<sup>1</sup>Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod

<sup>2</sup>Central City Clinical Hospital, Veliky Novgorod

<sup>3</sup>Yaroslavl State Medical University

The role of Selank in the therapy of autonomic and psychoemotional disorders was studied in women with climacteric syndrome.

**Key words:** neurology, therapy, women's health, climacteric syndrome, psychoemotional disorders, Selank.

**For citation:** Starikov P., Fedorov V. The use of Selank in the treatment of autonomic and psychoemotional disorders in women with climacteric syndrome // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 48–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-13>

**СЕЛАНК®**

**БЫСТРЫЙ ОТВЕТ ЛЮБОМУ СТРЕССУ**

ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА

СЕЛАНК 0,15%

- ✓ Стрессовые и тревожные состояния
- ✓ Психо-эмоциональные расстройства
- ✓ Нарушение сна
- ✓ Неуверенность в общении
- ✓ Боли, сопровождающиеся нейропатическим компонентом

- ✓ КРАТКИЙ КУРС И ДЛИТЕЛЬНОЕ ПОСЛЕДСТВИЕ
- ✓ НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЗАТОРМОЖЕННОСТИ И СОНЛИВОСТИ
- ✓ РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ ВОЖДЕНИИ АВТОМОБИЛЯ

PEPTOGEN Российские лекарственные препараты нового поколения СЕЛАНК.РФ

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-14>

## Терапевтическое действие низкочастотных магнитных волн аппарата «Диамант» («Алмаг-03») в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Л. Тощева,  
Н. Лукьянова,  
А. Махмутова,  
С. Серова

Городская поликлиника №5, Ульяновск  
E-mail: albina\_makhmutova@inbox.ru

*Проанализировано действие низкочастотных магнитных волн в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.*

**Ключевые слова:** неврология, терапия, магнитотерапия, ишемический инсульт, реабилитация.

**Для цитирования:** Тощева Л., Лукьянова Н., Махмутова А. и др. Терапевтическое действие низкочастотных магнитных волн аппарата «Диамант» («Алмаг-03») в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Врач. – 2019; 30 (12): 54–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-14>

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – одно из социально значимых заболеваний. Большое значение имеют вторичная профилактика и реабилитация в раннем восстановительном периоде.

Авторы поставили перед собой цель проанализировать действие низкочастотных магнитных волн в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 человек, получающих амбулаторное лечение на базе Городской поликлиники №5 (Ульяновск) с диагнозом: ИИ; ранний восстановительный период.

В число пациентов вошли 13 мужчин и 7 женщин. В возрасте до 60 лет было 9 человек, 61–70 лет – 8, старше 70 лет – 3. Основную группу составили 10 человек – 5 мужчин и 5 женщин в возрасте в среднем 61 год, контрольную группу – тоже 10 человек, в том числе 8 мужчин и 2 женщины, средний возраст – 62.

Пациенты основной группы в течение 1 мес получали амбулаторную терапию согласно Клиническим рекомендациям по лечению ишемического инсульта и физиотерапию на аппарате Елатомского приборного завода «Диамант» («Алмаг-03»).

Транскраниальная магнитотерапия проводилась в режиме непрерывного воздействия бегущим магнитным полем (БМП), с величиной магнитной индукции 10 мТл. Излуча-

тель «Оголовье» аппарата состоит из 2 гибких излучающих линеек, каждая из которых содержит по 6 индукторов. Оголовье размещают северной стороной к голове на затылочной и лобной частях.

Лечение проводят по 2 программам. При использовании программы №1 магнитотерапевтическое воздействие проводится пачками импульсов в непрерывном режиме; частота следования пачек – 1–5 имп/с, частота следования импульсов внутри пачки – 7 имп/с. При использовании программы №2 магнитотерапевтическое воздействие проводится одиночными импульсами в непрерывном режиме; частота следования импульсов – 7 имп/с. Длительность процедуры при использовании обеих программ определяет лечащий врач в соответствии с состоянием пациента; в среднем она составляет до 20 мин. Курс лечения – 20 дней. В контрольной группе применялась медикаментозная терапия.

У пациентов до лечения и по его окончании оценивали неврологический статус, АД, дополнительно проводили реоэнцефалографию (РЭГ), электроэнцефалографию (ЭЭГ). РЭГ выполняли на аппарате системы «Мицар» по стандартной методике. Оценивали состояние сосудистого тонуса, периферическое сопротивление, интенсивность и симметричность пульсового кровенаполнения в каротидном и вертебробазиллярном бассейне (ВББ), состояние венозного оттока.

ЭЭГ проводили на аппарате «Мицар» в монополярном режиме с наложением 23 электродов. Оценивали степень дезорганизации ритмов, наличие или отсутствие очаговой и пароксизмальной активности, вовлечение в процесс срединных структур, реакцию на ритмическую фотостимуляцию, гипервентиляцию в течение 3 мин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оценки неврологического статуса общезначимая симптоматика определена у всех пациентов, артериальная гипертензия (АГ) III степени – у 16 (80%) человек, АГ II степени – у 4 (20%). Во всех 20 случаях течение АГ имело кризовый характер.

По результатам РЭГ повышенный тонус магистральных артерий головы (МАГ) выявлен в 14 случаях, обычный тонус МАГ сохранен у 6 пациентов; интенсивность пульсового кровенаполнения (ИПК) в каротидном бассейне снижена у 7 пациентов, в ВББ – у 17; венозный отток затруднен в 8 случаях.

Исходно данные ЭЭГ нарушены у 20 пациентов (преобладание  $\alpha$ -ритма – у 4,  $\alpha$ - и  $\theta$ -ритмов – у 9,  $\beta$ -ритмов – у 7); локальные изменения отмечены в 5 случаях, дисфункции срединных структур – в 11, снижение реакции конвексимальной коры на афферентные раздражители – у 12 пациентов.

По итогам лечения (медикаментозное + физиотерапевтическое – основная группа; только медикаментозное – контрольная группа) было проведено контрольное исследование в динамике. В контрольной группе в 1 случае отмечена отрицательная динамика пульсового ИПК и усиление дисфункции срединных структур, в 1 случае – положительная динамика; уменьшение выраженности локальных изменений и исчезновение дисфункции срединных структур. Гемодинамика сохранялась на прежнем уровне.

В основной группе отрицательной динамики не обнаружено. Положительная динамика в виде уменьшения ИПК в каротидном бассейне выявлена у 1 больного, уменьшение локальных изменений – у 2, уменьшение дисфункции срединных структур – у 4, снижение реакции конвексимальной коры на афферентные раздражители – у 3. АД стабилизировалось

у 8 пациентов, гипертонические кризы во время лечения повторялись лишь у 1 больного. Общемозговая симптоматика уменьшилась в 4 случаях, купирована в 5.

Отрицательных и побочных явлений при применении транскраниальной магнитотерапии выявлено не было.

Таким образом, транскраниальная магнитотерапия положительно влияет на ИПК, электрическую активность головного мозга, а также снижает систолическое АД.

Воздействие аппаратом «Диамэг» («Алмаг-03») – доступный, неинвазивный, безболезненный и эффективный метод лечения и реабилитации перенесших ОНМК пациентов в раннем восстановительном периоде.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

3. Физиотерапия и курортология. Кн.1. Под ред. В.М. Боголюбова / М.: Бином, 2016; 408 с. [Fizioterapiya i kurortologiya. Kn.1. Pod red. V.M. Bogolyubova / M.: Binom, 2016; 408 s. (in Russ.)].

4. Гольдблат Ю.В. Физиотерапия в неврологии / СПб: Наука и техника, 2011; 560 с. [Gol'dblat Yu.V. Fizioterapiya v neurologii / SPb: Nauka i tekhnika, 2011; 560 s. (in Russ.)].

5. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Профилактика тромбозоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Фарматека. – 2014; 9: 81–7 [Morozova T.E., Andruschishina T.B. Prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation // Farmateka. – 2013; 9: 81–7 (in Russ.)].

6. Широков Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции // Русский медицинский журнал. – 2013; 10: 466–9 [Shirokov E.A. Profilaktika insulta: aktual'nye problemy i novye tendentsii // Russkii meditsinskii zhurnal. – 2013; 10: 466–9 (in Russ.)].

### THE THERAPEUTIC EFFECT OF LOW-FREQUENCY MAGNETIC WAVES OF A DIAMAG (ALMAG-03) APPARATUS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

L. Toshcheva, N. Lukyanova, A. Makhmutova, S. Serova  
City Polyclinic Five, Ulyanovsk

*The paper analyzes the effect of low-frequency magnetic waves in the early recovery period of ischemic stroke.*

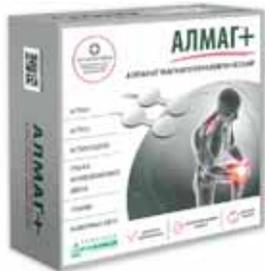
**Key words:** nephrology, therapy, magnetotherapy, ischemic stroke, rehabilitation.

**For citation:** Toshcheva L., Lukyanova N., Makhmutova A. et al. The therapeutic effect of low-frequency magnetic waves of a Diamag (Almag-03) apparatus in the early recovery period of ischemic stroke // Vrach. – 2019; 30 (12): 54–55. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-14>

### Рекомендуемая литература/Reference

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. 2-е изд. / М.: МЕДпресс-информ, 2009; 288 с. [Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. Z.A. Suslinoi, M.A. Piradova. 2-e izd. / M.: MEDpress-inform, 2009; 288 s. (in Russ.)].

2. Неврология. Национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 688 с. [Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.I. Guseva, A.N. Konovalova, A.B. Gekht / M.: GEOTAR-Media, 2018; 688 s. (in Russ.)].



## МАГНИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АППАРАТ АЛМАГ+ НЕТ ПРЕДЕЛА СОВЕРШЕНСТВУ

Аппарат предназначен для физиотерапевтического лечения и проведения восстановительно-реабилитационных мероприятий низкочастотным низкоинтенсивным бегущим и неподвижным импульсным магнитным полем в условиях лечебных, лечебно-профилактических учреждений, а также в домашних условиях по рекомендации врача.

### По сравнению с АЛМАГом-01 в аппарате «АЛМАГ+» реализованы:

#### 1. Три режима работы:

- ✓ Классический режим. Частота 6,25Гц и интенсивность 20 мТл
- ✓ Режим с выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектами. Частота 100Гц и интенсивность 6мТл
- ✓ Режим для педиатрии. Частота 6,25Гц и интенсивность 8мТл

2. Возможность трансформации излучателей в линейку (1x4) и матрицу (2x2), позволяющая воздействовать на парные органы и одновременно на симметричные участки тела.

#### 3. Звуковая индикация.

4. Возможность фиксации на теле пациента за счет конструктивных элементов на индукторах.

#### 5. Таймер воздействия под каждую программу.

#### 6. Два вида магнитных полей, генерируемых аппаратом:

- ✓ «бегущее», при котором происходит последовательное возбуждение всех катушек-индукторов;
- ✓ «неподвижное», при котором происходит одновременное возбуждение всех катушек-индукторов.

### Показания к применению:

- ✓ поражение отдельных нервных корешков и сплетений верхних и нижних конечностей, в том числе после травм, перенесенного инсульта;
- ✓ болезни вен и лимфатических сосудов (включая варикозную болезнь и ее осложнения, лимфостаз);
- ✓ дорсопатия (остеохондроз позвоночника, грыжа межпозвоночного диска, сколиоз);
- ✓ артриты, артрозы, остеохондропатии, пяточная шпора;
- ✓ осложнения сахарного диабета I и II типа;
- ✓ дистония (вегетососудистая дистония);
- ✓ гипертоническая болезнь I, II степени;
- ✓ травмы (переломы);
- ✓ бронхиальная астма;
- ✓ атеросклероз;
- ✓ остеопороз;
- ✓ бронхит.



391351, Россия, Рязанская область, р.п. Елатьма, ул. Янина, д.25  
Тел.: (49131) 91-4-50, 2-21-09; (4912) 28-43-37, 27-51-52; (495) 419-00-23

www.elamed.com  
e-mail: adm@elamed.com



Всё для здоровья. Здоровье для Вас.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-15>

## «Маски» синдрома отмены психостимуляторов в практике терапевта

**З. Михайлова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
**А. Занозин**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Е. Бычкова**<sup>1</sup>,  
**Н. Новицкая**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская клиническая больница №38, Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородская областная наркологическая больница

**E-mail:** zinaida.mihailowa@yandex.ru

*Практикующий терапевт постоянно ведет поиск причин различных состояний, таких как артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, потеря сознания, гипергликемия, синдром тиреотоксикоза и др. Патоморфоз болезней и наличие атипичной клинической картины требуют от врача непрерывного повышения квалификации, в том числе – в смежных областях.*

**Ключевые слова:** наркология, артериальная гипертензия, синкопе, серотониновый синдром, психостимуляторы, абстинентный синдром.

**Для цитирования:** Михайлова З. Занозин А., Бычкова Е. и др. «Маски» синдрома отмены психостимуляторов в практике терапевта // Врач. – 2019; 30 (12): 56–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-15>

Конец XX – начало XXI века ознаменованы ростом частоты наркологических заболеваний и стремительным омоложением контингента лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами (ПАВ) [1].

По распространенности употребления амфетамины находятся на 2-м месте после каннабиноидов – UNODS World Drug Report (2011). Специалисты отмечают, что употребление наркотических средств амфетаминового ряда наиболее распространено именно в молодежной среде [2].

В настоящее время хорошо изучены особенности клиники наркологических заболеваний у лиц, употребляющих опиаты и каннабиноиды. Однако особенности формирования наркотической зависимости у злоупотребляющих амфетаминами молодых людей, в том числе клинические особенности абстинентного синдрома, недостаточно освещены в литературе. Между тем результаты подобных исследований могут стать основой разработки дифференцированной тактики лечения и профилактики амфетаминовой зависимости в соответствии с возрастом пациентов [3].

Употребление ПАВ клинически чаще проявляется развитием нейротоксичности (ухудшение когнитивных функций; серотониновый синдром – помрачение сознания, профузное потоотделение, тремор, усиление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонус; тревога, бессонница; агрессивность; паранойяльный бред; галлюцинации; усталость, беспокойство; раздражительность; депрессия; неспособность к концентрации внимания; нейропатия; кома) [4] и кардиотоксичности

(повышение АД – кокаин, учащение пульса, нарушения ритма сердца, головокружение, обмороки) [5–7].

Амфетамины являются стимуляторами психики и двигательной активности, вызывают обострение всех чувств, ощущений и повышенное эмоциональное раскрепощение. Некоторые амфетамины в определенных дозах могут оказывать галлюциногенное и психотропное действие. В настоящее время в России амфетамины в медицинской практике не применяются.

Нейротоксические эффекты амфетаминов связаны с истощением запасов серотонина и дофамина, снижением уровня дофаминаминового транспортера; они активируют ряд нейротрансмиттерных систем головного мозга и соответственно при их длительном употреблении или введении в высоких дозах истощение этих систем приводит к развитию токсических эффектов.

После 1-й пробы наркотического вещества до систематического приема наркотиков у большинства обследованных проходит довольно много времени (от 8 до 27 мес). Девушки чаще употребляют вещества, содержащие психостимуляторы; при этом они используют препараты для быстрого снижения массы тела. В большинстве случаев молодые девушки принимают несколько ПАВ в разных сочетаниях: каннабиноиды, психостимуляторы, лекарственные препараты и алкоголь [3].

Беспорядочное чередование веществ разных групп, изначальная полинаркотизация, чередующаяся с приемом алкоголя, очевидно, замедляет формирование наркомании. В силу полинаркотизации влечение к опьянению сначала носит недифференцированный характер, направлено не на определенные ощущения, а на некоторое общее состояние оглушения, изменения сознания.

Следует отметить, что систематическое употребление ПАВ амфетаминового ряда характеризуется своеобразным паттерном – не ежедневный прием наркотиков, а некоторая периодичность.

Более половины (58%) пациентов принимают препараты еженедельно (в выходные дни), а у 12% выявлены так называемые «шведские циклы» (марафон). Этим термином в специальной литературе обозначают тип употребления наркотиков, при котором пациенты в течение 2–3 сут многократно (каждые 2–4 ч) вводят амфетаминовое ПАВ внутривенно или принимают его перорально в больших дозах, доводя суточный прием до нескольких сот миллиграммов, что в несколько десятков раз превышает наивысшую терапевтическую дозу. В такие дни пациенты не спят, не едят, все время находятся в состоянии, напоминающем гневную манию при аффективных психозах у подростков. Через 2–3 сут они доходят до полного изнеможения, сопровождающегося обмороками, сердцебиением с перебоями, бессонницей. В этом случае пациенты принимают большую дозу снотворного, в течение 2–3 сут увеличивают продолжительность сна и усиленно питаются, а затем снова начинается очередной «бинджинг». Эта форма употребления амфетаминов считается более тяжелой в сравнении с остальными, поскольку при подобном злоупотреблении довольно быстро развиваются психозы, тяжелая депрессия и, особенно, – выраженные состояния отмены препарата с обилием вегетативной симптоматики.

Синдром отмены (СО) амфетаминов возникает через 12–24 ч после их последнего употребления, максимальной выраженности расстройства достигают на 2–4-е сутки. Характерный признак СО психостимуляторов – глубокие депрессивные расстройства. Могут отмечаться отдельные идеи

отношения, преследования, эксплозивные реакции, приступы паники, страха, дисфория, подозрительность, сильное влечение к наркотику. На высоте абстинентных расстройств может развиваться психоз по типу делирия или острого параноида с речевым и двигательным возбуждением; встречаются хронические амфетаминовые психозы, продолжающиеся от 2–3 нед до нескольких месяцев. Неврологически СО психостимуляторов проявляется нарушением координации движений, фибриллярными подергиваниями отдельных мышечных групп лица и языка, миозом, слабой реакцией зрачков на свет, нистагмом. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы повышены. Длительность СО психостимуляторов – 7–14 дней, но в тяжелых случаях его проявления сохраняются до 1 мес. Наиболее тяжело протекает отмена производных эфедрина (эфедрон, первитин) в связи с его высокой наркотичностью [8].

Общие признаки СО психостимулятора: психопатологические расстройства (понижение настроения до тоскливо-злобного; утомляемость; расстройство сна); неврологические расстройства (порывистость, некоординированность движений); вегетативные расстройства (перепады АД; изменение дермографизма; озноб; аритмии; гипергидроз) [3, 5–7].

Изучение особенностей абстинентного синдрома у лиц разного возраста с амфетаминовой зависимостью позволило установить, что у подростков достоверно чаще отмечаются аффективные расстройства, тогда как у совершеннолетних – соматовегетативные. Кроме того, у совершеннолетних пациентов достоверно чаще отмечался алгический синдром (в 22% случаев) [3].

СО психостимуляторов, особенно принимаемых в сочетании с другими ПАВ, может протекать атипично, в виде различных «масок»:

- артериальная гипертензия в сочетании с эзофагитом, эрозивным гастритом, язвенной болезнью желудка и (или) двенадцатиперстной кишки;
- нарушения функции печени по типу острого холестатического гепатита: субфебрильная температура, снижение аппетита, тошнота, рвота, похудание, боль в правом подреберье, желтуха, повышенная активность сывороточной глутаматдегидрогеназы, соотношение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аспартаталанинотрансферазы (АЛТ) (коэффициент де Ритиса) >1;
- грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно проецирующее высокий пиковый уровень гликированного гемоглобина при нормальных показателях сахара крови;
- серотониновый синдром, имитирующий гипертиреоз: профузное потоотделение, тремор, усиление глубоких сухожильных рефлексов, миоклонус, помрачение сознания;
- гипонатриемия в результате усиленного потребления жидкости на фоне увеличенного содержания в крови антидиуретического гормона, уменьшающего реакцию почек на водную нагрузку;
- общемозговые расстройства: акатизия; движения по типу оральных дискинезий; хореоподобные движения; расстройства координации: про- и ретропульсивная походка; паркинсоноподобные синдромы; поражения черепно-мозговых нервов: диплопия, офтальмоплегия, паралич подъязычного нерва [9–11].

Приводим клиническое наблюдение пациентки с данной патологией в стационаре соматического профиля.

**Больная П., 20 лет, медсестра поликлиники, госпитализирована планово в стационар с жалобами на эпизоды потери сознания, лабильность АД и головокружение; вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердцебиение, перебои в сердце; дрожь в теле; тошноту; рвоту; потливость; слабость; сухость во рту, нехватку воздуха, нарушение чувствительности в конечностях; снижение массы тела (похудела на 10 кг в течение 1 нед); эмоциональную лабильность (чувство тревоги, страх, плаксивость). Ухудшение состояния произошло в течение последних 2 нед.**

**В анамнезе: острые респираторные и вирусные (грипп) заболевания, стрессы в быту. Вредные привычки отрицает. Аллергологический и трансфузионный анамнез, наследственность не отягощены.**

**Объективно: нормостеник, индекс массы тела – 18,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледная, чистая. При минимальном волнении – на коже обильный «холодный» пот. Периферических отеков нет. Тоны сердца ясные, ритм неправильный, ЧСС – 100 в минуту, редкая экстрасистолия. АД – 140/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления контролирует, не нарушены.**

**Госпитализирована в терапевтическое отделение с диагнозом: нейроциркуляторная астения по смешанному типу.**

**План лабораторного и инструментального обследования был составлен с целью установления причин потери сознания, повышения АД, верификации характера нарушений ритма сердца и проводимости, определения причины быстрой отрицательной динамики массы тела и диспепсических жалоб.**

**При лабораторном обследовании в общем анализе крови и мочи патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, электролиты, общий белок, липидограмма, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, фибриноген, С-реактивный белок – в пределах референсных значений; анализ на сифилис, гепатит В и С, ВИЧ – отрицательные.**

**Во время госпитализации выявлены колебания в крови уровня калия (6,0–2,5 ммоль/л), глюкозы (максимально – до 10,0 ммоль/л, минимально – до 3,0 ммоль/л), повышение содержания гликированного гемоглобина (8,0 и 7,0%); констатирован нормальный результат орального нагрузочного теста с глюкозой (11,09 натощак – 3,4 ммоль/л, через 2 ч – 4,0 ммоль/л; см. рисунок).**

**Анализ мочи на сахар и ацетон – без патологии. Диагностировано повышение уровня свободной фракции 4 (21,03 пмоль/л при норме 9,01–19,05 пмоль/л) и нормальные значения тиреопропного гормона – ТТГ (0,73 мкМЕ/мл), Т3 (3,79 п/моль/л), антител к тиреопероксидазе: <0,1, кортизола (315,6 нмоль/л при норме 101,2–536,7 нмоль/л).**

**ЭКГ: синусовая аритмия, 58–65–77 в минуту. Эхокардиография: норма (фракция выброса – 68%). Флюорография: без патологии. Эзофагогастродуоденоскопия: эастрит без признаков атрофии. УЗИ щитовидной железы: объем – 8,5 см<sup>3</sup>, без патологии. УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и органов малого таза – без патологии. Компьютерная томография ОБП: без патологии.**

В стационаре неоднократно повторялись вагоинсулярные и дисцифальные кризы, страх смерти, приступы паники, необъяснимой тревоги, несистемный субфебрилитет.

Проводили дифференциальную диагностику с синдромом слабости синусового узла, синдромом Кона, нарушением углеводного обмена, патологией щитовидной железы (синдром тиреотоксикоза), с эпилепсией, паническими атаками (кардиологический или смешанный тип), с генерализованным тревожным расстройством.

Консультирована эндокринологом. Диагностирована эутиреодная гипертироксинемия; нарушение углеводного обмена (?). Рекомендованы: исключение йодсодержащих продуктов и лекарственных средств; контроль уровней свободного Т3 и Т4, ТТГ – через 1 мес; определение уровня С-пептида.

Консультирована неврологом. Рекомендовано дообследование: электроэнцефалография (ЭЭГ), термометрия, анализ на хронический гонадотропин человека, электролиты. Назначены: азафен – 25 мг 2 раза в сутки, депакин хроно – 300 мг, 1/2 таблетки 2 раза в сутки; глицин – 0,1 г, 2 таблетки 3 раза в сутки; витамин В<sub>1</sub> – 2,0 мл внутримышечно; супрастин – 2,0 мл внутримышечно; кардионат – внутривенно капельно; церукал – 2,0 мл внутримышечно – по требованию.

Данные ЭЭГ: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Повторно консультирована неврологом с результатами ЭЭГ. Диагностирована вегетососудистая дистония по смешанному типу с эмоционально-волевыми нарушениями.

Результаты обследования не выявили причин синкопе, лабильности АД, ЧСС, вариабельности уровней глюкозы и калия, в связи с чем повторно более подробно проведен сбор анамнеза заболевания и жизни. Установлено, что пациентка 4 года регулярно употребляет спайс, марихуану, амфетамины. В течение последних 2–3 нед пытается самостоятельно прекратить прием данных веществ (амфетамины).

Таким образом, у пациентки был СО психостимуляторов (амфетамины).

Амбулаторно консультирована психиатром. По данным клинического обследования и с учетом результатов ЭЭГ (легкая межполушарная асимметрия, в основном – по альфа-, бета-активности, довольно значительная ирритация теменно-затылочных областей

коры головного мозга, в основном – в виде периодов гиперсинхронизации заостренных альфа-колебаний), установлен диагноз: генерализованное тревожное расстройство с паническими состояниями. Даны рекомендации.

По данным литературы, причины эутиреодной гипертироксинемии различны: наследственный дефект; повышенное связывание с белками плазмы; антитела к Т4; сниженное превращение Т4 в Т3; генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам; лечение гипотиреоза тироксином; заболевания печени (гепатит) и поджелудочной железы; действие эстрогенов (беременность, эстрогенная терапия); прием лекарственных препаратов (амиодарон, глюкокортикостероиды – ГКС, пропранолол; метадон, героин) и др. [12].

Известно, что в состав психостимуляторов входят сахар, кофеин, марганцевокислый калий. Это также может быть причиной колебания уровней АД, глюкозы и (или) калия, появления признаков периферической невропатии (нарушения чувствительности) [4].

Следует помнить, что нарушение углеводного обмена может быть индуцировано лекарствами и химическими веществами: тиазидсодержащие диуретики, ГКС, эстрогенсодержащие препараты, иммуносупрессанты, опиаты, психотропные средства (атипичные антипсихотические препараты), катехоламины, пентамидин, никотиновая кислота, тиреоидные гормоны, диазоксид, агонисты α-адренорецепторов, агонисты β-адренорецепторов, β-адреноблокаторы, дилантин, α-интерферон, ингибиторы протеаз (ВИЧ) и др. [12, 13].

Кроме того, выявленные эндокринные нарушения могут быть лишь «маской» психиатрической патологии либо следствием приема лекарственных препаратов [14].

Последствиями систематического злоупотребления психостимуляторами являются:

- общемозговые расстройства (акатизия, движения по типу оральных дискинезий, хореоподобные движения);
- расстройства координации (про- и ретропульсивная походка, паркинсоноподобные синдромы);
- поражения черепно-мозговых нервов (диплопия, офтальмоплегия, паралич подъязычного нерва);
- поражение мезодиацфальной области (грубое нарушение чувства голода и насыщения, возможно, связанное с особенностями соотношения уровня сахара в крови и гликированного гемоглобина) [8].

Врачам многопрофильного стационара, особенно дежурным врачам, важно знать не только клинику, но и принципы купирования психомоторного возбуждения и оказания неотложной помощи при СО психостимуляторов.

При развитии острой интоксикации амфетаминами первоочередная цель – купирование психомоторного возбуждения: типичные нейролептики инцизивного действия (галоперидол, аминазин); галоперидол до 10 мг внутримышечно однократно. Необходимо учитывать седацию, проведенную сотрудниками бригады скорой помощи. Эффекта галоперидола может не хватить для полной седации и сна из-за высокого уровня тревоги.



Уровни глюкозы и гликированного гемоглобина пациентки П.

В таком случае вводят дополнительно, без промедления, раствор фенозепама — 3–5 мг (3–5 мл 0,1% раствора), в тяжелых случаях — до 7–9 мг (7–9 мл 0,1% раствора).

**Неотложная помощь.** В случае сохранения психотической симптоматики после пробуждения парентерально вводят любые простые солевые растворы с форсированием диуреза (такая ситуация указывает на употребление микстов амфетамина и синтетических каннабиноидов). Для купирования абстинентных явлений при отсутствии психотической симптоматики (галлюцинации, бред) применяют дезинтоксикационные комбинации до №5–7 для поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы — например, раствор глюкозы 5% — 200 мл, аспаркам/панангин — 10 мл, витамин В<sub>6</sub>, кардионат — 5 мл (500 мг) или препараты янтарной кислоты. Для снижения аффективной напряженности с целью модуляции настроения применяют карбамазепин до 600 мг/сут или депакин хроно до 1000 мг/сут. В целях лечения нарушений сна, возникающих на 3–5-е сутки трезвости, назначают малые нейролептики (хлорпротексен или тиоридазин). Для снижения возбудимости, импульсивности, ипохондричности и других дезадаптивных форм стеничного поведения применяется малый нейролептик неуплетилкапс — по 10 мг до 100 мг/сут или атипичный нейролептик рисперидон до 5 мг/сут [4].

Разработаны принципы терапии СО психостимуляторов, которые реализуют совместно с наркологом в условиях отделения специализированного наркологического стационара: купирование психомоторного возбуждения; дезинтоксикация с поддержкой деятельности сердечно-сосудистой системы; лечение нарушений сна; применение анальгетиков (только при СО опиатов), психотропных средств для снижения интенсивности проявления дезадаптивных форм стеничного поведения [4].

Знание практикующими врачами клиники СО психостимуляторов провозит в условиях терапевтического стационара сократить сроки постановки диагноза и своевременно оказать при необходимости неотложную помощь с учетом специфики патологии.

\* \* \*

*Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Матафонов Р. и др. Особенности дисфункциональных установок у лиц, употребляющих синтетические наркотические средства. Мат-лы региональной научно-практ. конф. «Профессиональная психологическая помощь при наркозависимости: междисциплинарный подход». Новосибирск, 2016; с. 50–3 [Matafonov R. et al. Osobennosti disfunktsional'nykh ustanovok u lits, upotrebl'yayushchikh sinteticheskie narkoticheskie sredstva. Mat-ly regional'noi nauchno-prakt. konf. «Professional'naya psikhologicheskaya pomoshch' pri narkozavisimosti: mezhdistsiplinarnyi podkhod». Novosibirsk, 2016; s. 50–3 (in Russ.)].
- Юсифова А.А., Князев В.С. Амфетамин в «токсикологическом меню» молодежи // Успехи современного естествознания. — 2014; 6: 96а. [Yusifova A.A., Knyazev V.S. Amfetamin v «toksikologicheskom menu» molodezhi // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. — 2014; 6: 96a (in Russ.)].
- Саунова М.С. Синдром зависимости от психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2016; 227 с. [Saunova M.S. Sindrom zavisimosti ot psikhostimulyatorov amfetaminovogo ryada s uchetom vozrasta bol'nykh. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2016; 227 s. (in Russ.)].
- Наркология: нац. рук-во. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 720 с. [Narkologiya: nats. ruk-vo. Pod red. N.N. Ivantsa, I.P. Anokhinoi, M.A. Vinnikovoi / M.: GEOTAR-Media, 2008; 720 s. (in Russ.)].
- Кардиология в схемах и таблицах. Под ред. М. Фрида, С. Грайнс. Пер. с англ. М.А. Осипова, Н.Н. Алипова / М.: Практика, 1996; 728 с. [Kardiologiya v skhemakh i tablitsakh. Pod red. M. Frida, S. Grains. Per. s angl. M.A. Osipova, N.N. Alipova / M.: Praktika, 1996; 728 s. (in Russ.)].
- Кардиология. Под ред. Б. Гриффина, Э. Тополя. Пер. с англ. А.Н. Охотина, под ред. канд. мед. наук М.А. Осипова / М.: Практика, 2011; 1248 с. [Kardiologiya. Pod red. B. Griffina, E. Topolya. Per. s angl. A.N. Okhotina, pod red. kand. med. nauk M.A. Osipova / M.: Praktika, 2011; 1248 s. (in Russ.)].
- Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 816 с. [Kardiologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.V. Shlyakhto. 2-e izd., pererab. i dop. / M.: GEOTAR-Media, 2018; 816 s. (in Russ.)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного синдрома / М., 2014; 76 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu abstinentnogo sindroma / M., 2014; 76 s. (in Russ.)].
- Гиленко М.В., Вандыш-Бубко В.В. Принципы диагностики расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, и сопутствующих заболеваний в МКБ-11 // Наркология. — 2018; 17 (6): 3–7 [Gilenko M.V., Vandysh-bubko V.V. Principles for the diagnosis of disorders due to substance use and comorbidities in ICD-11 // Narkologiya. — 2018; 17 (6): 3–7 (in Russ.)]. DOI: 10.25557/1682-8313.2018.06.3-7.
- Михайлов М.А. Феноменология эфедрон — «первитиновой» наркомании, психопатологический взгляд на патологическое влечение и механизмы зависимости. Конф. Всеросс. общества неврологов с междунар. участием «Расстройства движений в молодом возрасте. Базальные ганглии и токсины» 28 сентября 2012 г. М., 2012; с. 15–6. [Mikhailov M.A. Fenomenologiya efedron — «pervitinovoi» narkomanii, psikhopatologicheskii vzglyad na patologicheskoe vlechenie i mekhanizmy zavisimosti. Konf. Vseross. o obschestva nevrologov s mezhdunar. uchastiem «Rasstroistva dvizhenii v molodom vozraste. Bazal'nye ganglii i toksiny» 28 sentyabrya 2012 g. M., 2012; s. 15–6 (in Russ.)].
- Михайлов М.А. Острое патологическое влечение к психоактивным веществам (клиника, терапия) / М.: Изд-во «Спорт и Культура-2000», 2015; 448 с. [Mikhailov M.A. Ostroe patologicheskoe vlechenie k psikhoaktivnym veshchestvam (klinika, terapiya) / M.: Izd-vo «Sport i Kul'tura-2000», 2015; 448 s. (in Russ.)].
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. 8-е изд. / М.: БИНОМ, 2015; 696 с. [Gardner D., Shobek D. Bazisnaya i klinicheskaya endokrinologiya. Per. s angl. pod red. G.A. Mel'nichenko. 8-e izd. / M.: BINOM, 2015; 696 s. (in Russ.)].
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. / М.: УП ПРИНТ, 2019; 22 (S1): 212 с. [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. / M.: UP PRINT, 2019; 22 (S1): 212 s. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM221S1.
- Современные проблемы психиатрической эндокринологии. Сб. науч. тр. / М., 2004; 216 с. [Sovremennye problemy psikhiatricheskoi endokrinologii. Sb. nauch. tr. / M., 2004; 216 s. (in Russ.)].

## MASKS OF THE PSYCHOSTIMULANT WITHDRAWAL SYNDROME IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

Z. Mikhailova<sup>1</sup>, MD; A. Zanozin<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences; E. Bychkova<sup>1</sup>; N. Novitskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital Thirty-Eight, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Narcology Hospital, Nizhny Novgorod

*The practicing therapist continually searches for the causes of different conditions, such as hypertension, cardiac arrhythmias, loss of consciousness, hyperglycemia, thyrotoxicosis, and others. The pathomorphism of diseases and the presence of their atypical clinical picture require a physician to continuously improve his/her qualifications, including in related fields.*

**Key words:** *narcology, hypertension, syncope, serotonin syndrome, psychostimulants, withdrawal syndrome.*

**For citation:** *Mikhailova Z., Zanozin A., Bychkova E. et al. Masks of the psychostimulant withdrawal syndrome in the practice of a therapist // Vrach. — 2019; 30 (12): 56–59. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-15>*

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-16>

## Стресс в семье у лиц молодого возраста в гендерном аспекте

**А. Акимов**<sup>1</sup>, кандидат социологических наук,  
**Е. Гакова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**М. Каюмова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**А. Силин**<sup>2</sup>, доктор социологических наук, профессор,  
**В. Гафаров**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, профессор

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр,  
 Томский национальный исследовательский  
 медицинский центр РАН

<sup>2</sup>Тюменский индустриальный университет

<sup>3</sup>НИИ терапии и профилактической медицины –  
 филиал Федерального исследовательского центра  
 «Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск  
**E-mail:** akimovam@infarkta.net

*Установлена распространенность стресса в семье у мужчин и женщин молодого возраста открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. Определение гендерных особенностей распространенности стресса в семье у молодых мужчин и женщин представляется необходимым и своевременным для формирования эффективных региональных программ многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** кардиология, стресс в семье, гендерные различия, открытая популяция, мужчины, женщины, молодой возраст.

**Для цитирования:** Акимов А., Гакова Е., Каюмова М. и др. Стресс в семье у лиц молодого возраста в гендерном аспекте // Врач. – 2019; 30 (12): 60–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-16>

Факторы хронического социального стресса, в частности стресс в семье, играют значительную роль в современном обществе. Стресс в семье не только влияет на поведение человека, его работоспособность, взаимоотношения с окружающими и в семье, но и, с позиций доказательной медицины, является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 10, 12]. По данным зарубежных и отечественных исследователей, стресс в семье как у мужчин, так и у женщин является прогнозируемым фактором заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда и в целом от ССЗ [1, 5]. Это положение применимо и для лиц молодого возраста, причем особенности распространения стресса в семье в популяции в зависимости от возраста и гендерной принадлежности имеют большое значение для планирования дифференцированных профилактических мероприятий в отдельно взятом регионе [9, 11, 12].

Целью работы явилось установление распространенности стресса в семье у молодых мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках кардиологического скрининга на открытой популяции 25–64 лет лиц обоих полов Тюмени. Из избирательных списков граждан города была сформирована репрезентативная выборка в количестве 2000 человек, по 250 человек в каждой из 8 половозрастных групп (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет). Отклик на кардиологический скрининг составил 77,7%.

Использовалась анкета ВОЗ МОНИКА-психосоциальная «Знание и отношение к своему здоровью» [4, 6]. Вопросы анкеты сопровождалась перечнем фиксированных ответов, в том числе касающихся стресса в семье, из которых респонденты могли выбрать вариант, который, по их мнению, являлся наиболее правильным.

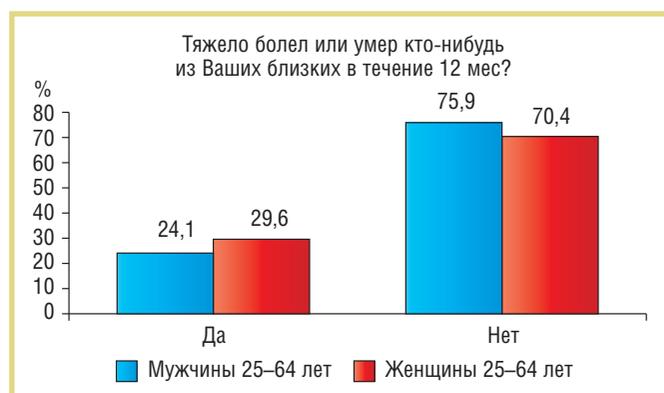
Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 11.5, Statistica 7.0 и электронных таблиц Microsoft Excel в соответствии с правилами вариационной статистики. Данные исследования для категориальных переменных представлены в процентах для мужчин и женщин. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Женщины 25–64 лет существенно чаще мужчин (соответственно 29,6 и 24,1%;  $p < 0,05$ ) положительно отвечали на вопрос: «Тяжело болел или умер кто-нибудь из Ваших близких в течение 12 мес?» В молодом возрасте статистически значимых гендерных различий по данному параметру не выявлено (рис. 1).

При ответе на вопрос об изменениях в семейном положении (ответ: «нет изменений») за последние 12 мес у мужчин были найдены статистически значимые отличия от ответов женщин (соответственно 84,2 и 79,4%;  $p < 0,05$ ). Ответы на этот же вопрос статистически значимо различались у мужчин 25–64 и 25–34 лет (соответственно 84,2 и 72,7%;  $p < 0,001$ ); 1 изменение в семейном положении существенно чаще установлено у мужчин 25–34 лет, чем у женщин той же возрастной группы (соответственно 21,0 и 8,2%;  $p < 0,01$ ).

Семейное положение единожды менялось чаще у мужчин 25–64 лет, чем 25–34 лет (соответственно 21,0 и 10,7%;  $p < 0,001$ ) Женщины 25–64 лет в сравнении с мужчинами 25–64 лет на тот же вопрос чаще отвечали: «Несколько изменений» (соответственно 8,5 и 5,1%;  $p < 0,001$ ). Женщины 35–44



**Рис. 1.** Болезнь или смерть близких у лиц молодого возраста в гендерном аспекте

лет переживали несколько изменений в семейном положении сравнительно реже женщин общей популяции (соответственно 3,9 и 8,5%;  $p < 0,05$ ; рис. 2).

На вопрос: «Были ли у Вас в семье серьезные конфликты в течение последних 12 мес?» мужская часть лиц 25–64 лет давала ответ: «Не было» чаще мужчин 25–34 лет (соответственно 68,7 и 60,5%;  $p < 0,05$ ). Мужчины 25–64 лет чаще женщин того же возраста отвечали: «Не было» на вопрос о конфликтах в семье (соответственно 68,7 и 55,8%;  $p < 0,001$ ); та же ситуация была и в возрастной группе 35–44 лет (соответственно 68,4 и 55,1%;  $p < 0,01$ ). В то же время 1 серьезный конфликт в семье чаще имел место как в женской части лиц 25–64 лет (соответственно 15,5 и 8,2%;  $p < 0,001$ ), так и в возрастной группе 35–44 лет (соответственно 18,4 и 9,2%;  $p < 0,01$ ). Частые конфликты в семье существенно реже происходили у мужчин, чем у женщин, как в возрастной группе 35–44 лет (соответственно 3,9 и 8,7%;  $p < 0,05$ ), так и в женской части лиц 25–64 лет (соответственно 3,8 и 9,1%;  $p < 0,001$ ); рис. 3.

Статистически значимо различались у женщин и мужчин по частоте ответы «Нет» на вопрос: «Мешает ли Вам что-нибудь спокойно отдохнуть дома?» как в возрастной группе 35–44 лет (соответственно 75,9 и 64,3%;  $p < 0,01$ ), так и среди лиц 25–64 лет (соответственно 79,0 и 66,7%;  $p < 0,001$ ); рис. 4.

Проблема психологической устойчивости к стрессу – одна из наиболее актуальных и активно изучаемых. Мировые эпидемиологические исследования выявили выраженное снижение смертности среди людей, имеющих спутника жизни [1, 5]. Исследователи ищут способы профилактики негативных обстоятельств, в том числе и стресса в семье [2–4]. С каждым годом все больше данных свидетельствует о том, что социальная поддержка, в том числе индекс близких контактов, связанный с нивелированием стресса в семье, способствует снижению общей смертности [5, 15]. Вместе с тем существуют и другие данные – о положительном влиянии эмоционального стресса (как правило, тесно связанного со стрессом в семье) на лиц 25–34 лет и больных. Научные сотрудники Калифорнийского университета, Института первичной медицинской помощи и политики в области здравоохранения предположили, что попытки социального контроля могут оказывать двойное влияние на благополучие людей, так что улучшение отношения к своему здоровью может быть достигнуто вследствие усиления эмоционального стресса.

Исследователи произвели выборку из 1477 пациентов с сахарным диабетом типа 2 из Южной Калифорнии (США). Регрессионный анализ, посредством которого изучали поведенческие и эмоциональные реакции на социальный контроль, показал, что социальный контроль с использованием убеждения способствовал лучшему диетическому поведению женатых пациентов; была выявлена также сложная схема эмоциональных реакций; социальный контроль был связан как с оценкой, так и с враждебностью, причем эффект оценки был больше выражен у женщин [1].

Согласно результатам нашего исследования, в открытой городской популяции (Тюмень) стресс в семье был установлен преимущественно у женщин, причем в молодом возрасте

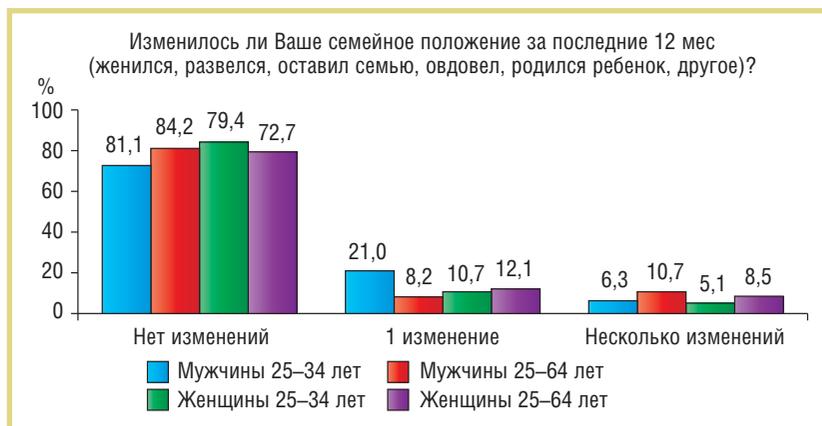


Рис. 2. Динамика семейного положения у лиц молодого возраста в гендерном аспекте

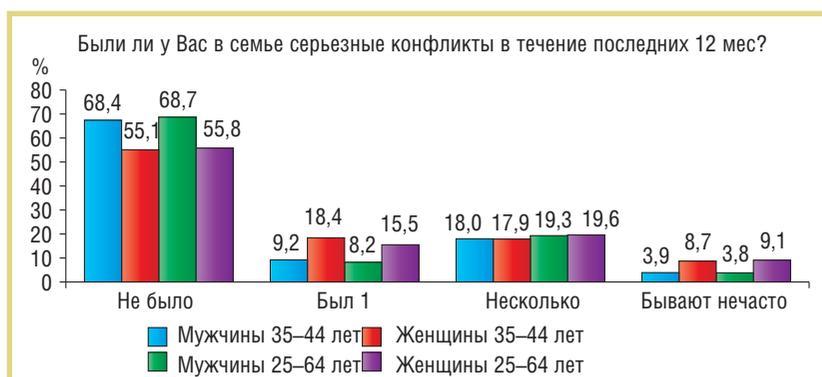


Рис. 3. Конфликты в семье у лиц молодого возраста в гендерном аспекте

выявлялось увеличение стресса в семье в сравнении с таковым у мужчин 25–64 лет и, напротив, снижение этого показателя в гендерном аспекте: наблюдался рост изменений в семье у молодых мужчин.

Полученные данные представляются закономерными, учитывая результаты других исследований на тюменской популяции, в которых психоэмоциональные факторы риска развития ССЗ у молодых женщин выше, чем у молодых мужчин: у женщин существенно больше распространенность высокого уровня личностной тревожности, депрессии и жизненного истощения [8, 9]. В то же время, по данным недавних исследова-

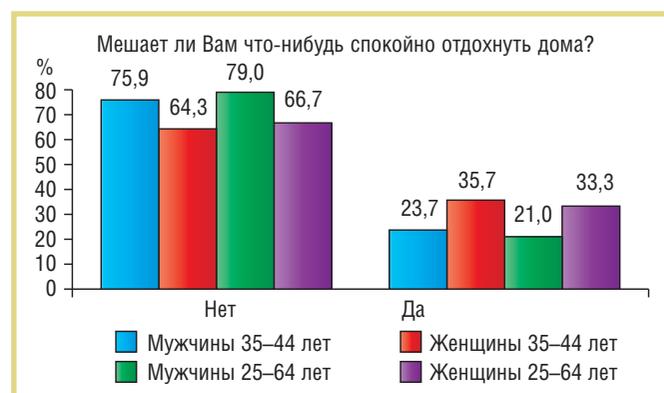


Рис. 4. Возможность домашнего отдыха у лиц молодого возраста в гендерном аспекте

дований на тюменской популяции, сопоставимым с данными мировых и отечественных исследований, относительный риск сердечно-сосудистой смерти выше у мужчин, находящихся в разводе, вдовых и одиноких, чем у мужчин, состоящих в браке [10–13]. В связи с этим можно предположить, что если у мужчин семья является протективным фактором, то эмоциональная лабильность у женщин молодого возраста и негативные тенденции стресса в семье у молодых женщин, установленные на тюменской популяции, усугубляются браком как фактором, осложняющим кардиоваскулярный риск и прогноз [3, 5, 7, 13, 14].

Ввиду изложенного, определение гендерных особенностей распространенности стресса в семье у мужчин и женщин молодого возраста представляется необходимым и своевременным для формирования эффективных региональных программ многофакторной профилактики ССЗ.

Итак, приведенные данные позволяют сделать следующие выводы:

- в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города (Тюмень) в целом стресс в семье преобладал у женщин;
- у мужчин молодого возраста по некоторым параметрам отмечалось увеличение стресса в сравнении с таковым в общей популяции, у молодых женщин наблюдалось снижение стресса в семье в сравнении с таковым в общей популяции;
- в молодом возрасте наблюдалась разнонаправленная тенденция в отношении стресса в семье в гендерном аспекте: рост изменений в семье у мужчин и конфликтов — у женщин.

\* \* \*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература/Reference

1. Manfredini R., De Giorgi A., Tiseo R. et al. Marital Status, Cardiovascular Diseases, and Cardiovascular Risk Factors: A Review of the Evidence // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2017; 26 (6): 624–32. DOI: 10.1089/jwh.2016.6103.
2. Bandosz P., Flaherty M., Drugas W. et al. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modeling study // *BMJ*. – 2012; 344: d8136. DOI: 10.1136/bmj.d8136.
3. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016) // *Рос. Кардиол. журн.* – 2017; 6: 7–85 [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Russ. J. Cardiol.* – 2017; 6: 7–85 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
4. Coyne J., Rohrbraugh M., Shoham V. et al. Prognostic importance of marital quality for survival of congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 2001; 88: 526–9.
5. August K., Sorkin D. Marital status and gender differences in managing a chronic illness: the function of health-related social control // *Soc. Sci. Med.* – 2010; 71: 1831–8. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.08.022.
6. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Уровни депрессии и жизненного истощения в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: гендерные различия // *Тер. арх.* – 2019; 91 (1): 48–52 [Akimova E.V., Akimov M.Ju., Gakova E.I. et al. Levels of depression and life exhaustion in the open population of the middle urbanized Siberian city: gender differences // *Ter. arkh.* – 2019; 91 (1): 48–52 (in Russ.)]. DOI: 10.26442.00403660.2019.01.000028.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // *Кардиоваск. тер. и профилакт.* – 2007; 6: 7–14 [Oganov R.G., Maslenikova G.Ya. Demographic situation and cardiovascular disease in Russia: problem scope and possible solutions // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* – 2007; 6: 7–14 (in Russ.)].

8. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В. и др. Изучение на основе программы ВОЗ «MONICA» информированности и отношения к своему здоровью у женщин в возрасте 25–64 лет в г. Новосибирске // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2010; 25 (4): 131–7 [Gafarov V.V., Pak V.A., Gagulin I.V. et al. Survey of awareness and attitude towards the health in women aged 25–64 in Novosibirsk: based on WHO program “MONICA” // *Siirskiy Meditsinskiy Zhurnal = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. – 2010; 25 (4): 131–7 (in Russ.)].

9. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments / Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988.

10. Акимов А.М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции // *Историческая и социально-образовательная мысль*. – 2013; 6 (22): 103–5 [Akimov A.M. Domestic stress and social support in the open male population // *Historical and social-educational ideas*. – 2013; 6 (22): 103–5 (in Russ.)].

11. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И. и др. Стресс в семье – ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции // *Тер. арх.* – 2018; 1: 31–5 [Akimova E.V., Akimov M.Y., Gakova E.I. et al. Stress in the family-association with prevalence of cardiovascular diseases in men of the open city population // *Ter. arkh.* – 2018; 1: 31–5 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh201890131-35.

12. Акимов А.М., Бессонова М.И., Гакова Е.И. и др. Социальная поддержка и характер труда у мужчин трудоспособного возраста // *Врач.* – 2019; 30 (1): 84–6 [Akimov A.M., Bessonova V.I., Gakova E.I. et al. Social support and the nature of work in able-bodied men // *Vrach.* – 2019; 30 (1): 84–6 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2019-01-18

13. Каюмова М.М., Горбунова Т.Ю., Гакова Е.И. и др. Частота ассоциации соматических факторов риска ИБС и личностной тревожности у мужчин // *Врач.* – 2018; 29 (4): 40–3 [Kayumova M.M., Gorbunova T.Y., Gakova E.I. et al. The data of a cross-sectional epidemiological study demonstrate that able-bodied men with a high level of trait anxiety and somatic risk factors have a high need for prevention of coronary heart disease // *Vrach.* – 2018; 29 (4): 40–3 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-07.

14. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Риск сердечно-сосудистой смертности и социальное положение в тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования // *Кардиология*. – 2010; 7: 43–9 [Akimova E.V., Gakova E.I., Pushkarev G.S. et al. Risk of Cardiovascular Death and Social Status in the Tumen Cohort: Results 12 Year Prospective Study // *Kardiologiya*. – 2010; 7: 43–9 (in Russ.)].

15. Акимов А.М., Акимова А.А., Гакова Е.И. и др. Отношение к своему здоровью и семейный статус в открытой городской популяции: гендерные различия // *Мир науки, культуры, образования*. – 2016; 6 (61): 282–5 [Akimov A.M., Akimova A.A., Gakova E.I. et al. The attitude towards one's own health and family status in the urban population: gender differences // *The world of science, culture, education* – 2016; 6 (61): 282–5 (in Russ.)].

## STRESS IN THE FAMILY OF YOUNG PEOPLE IN THE GENDER ASPECT

**A. Akimov<sup>1</sup>**, Candidate of Sociological Sciences; **E. Gakova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **M. Kayumova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **Professor A. Silin<sup>2</sup>**, Sociol. D.; **Professor V. Gafarov<sup>3</sup>**, MD

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>Tyumen Industrial University

<sup>3</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch, Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

*The prevalence of stress in the family has been established in young men and women of an open population of a medium-urbanized Siberian city. It seems necessary and timely to determine the gender characteristics of the prevalence of stress in the family of young men and women in order to design effective regional programs for the multifactorial prevention of cardiovascular diseases.*

**Key words:** cardiology, family stress, gender differences, open population, men, women, young age.

**For citation:** Akimov A., Gakova E., Kayumova M. et al. Stress in the family of young people in the gender aspect // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 60–62. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-16>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-17>

## Коронарный атеросклероз у женщин с ОКС с подъемом сегмента ST в Республике Саха (Якутия)

Е. Кылбанова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
А. Павлова<sup>1,2</sup>,  
Э. Гурьева<sup>1,2</sup>,  
В. Докунаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск

<sup>2</sup>Республиканская больница №2 –

Центр экстренной медицинской помощи, Якутск

E-mail: Uybanchik@mail.ru

*В статье представлен анализ особенностей коронарного атеросклероза у женщин с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) по данным селективной коронарной ангиографии в условиях Якутии. В исследование включены 319 пациентов (93 женщины и 226 мужчин) с ОКСпST на ЭКГ, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии с группой реанимации и интенсивной терапии Регионального сосудистого центра республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи. Средний возраст женщин составил 67 [62; 76] лет, мужчин – 57 [50; 62,3] лет ( $p < 0,05$ ). По сравнению с мужчинами у женщин была более негативная клиническая характеристика и высокая частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Данные коронарной ангиографии продемонстрировали наиболее частое атеросклеротическое поражение передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии как у женщин, так и у мужчин, но с вовлечением у женщин  $>2$  сосудов по сравнению с высокой частотой повреждения 1 сосуда у мужчин.*

**Ключевые слова:** кардиология, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ, ангиографические данные, гендерные особенности, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Для цитирования:** Кылбанова Е., Павлова А., Гурьева Э. и др. Коронарный атеросклероз у женщин с ОКС с подъемом сегмента ST в Республике Саха (Якутия) // Врач. – 2019; 30 (12): 63–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-17>

Одной из основных причин сердечно-сосудистой смерти в РФ является ИБС – около 50%; при этом основная доля приходится на инфаркт миокарда (ИМ) [2, 3, 13, 20]. Показатель смертности в Республике Саха (Якутия) от болезни системы кровообращения в 2014 г. составил 406,5 случая на 100 тыс. населения, в 2016 г. этот показатель снизился до 368,7 случая на 100 тыс. Смертность от ИБС в 2014 г. достигала 162,7 на 100 тыс. населения, в 2015 г. отмечена тенденция к ее снижению до 156,6, при этом доля острых форм ИБС в структуре смертности увеличилась за тот же период на 25% [18].

С 70-х годов XX века на Севере проведен ряд исследований, посвященных особенностям коронарного атеросклероза среди коренного и пришлого населения. Однако большинство этих работ были проведены у мужчин [1, 12, 15]. Аналогичные исследования в Якутии в женской популяции весьма ограничены.

В этой связи целью нашего исследования явилось изучение особенностей коронарного атеросклероза у женщин с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) на ЭКГ по данным коронароангиографии в условиях Якутии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По данным госпитального регистра, с января 2013 по декабрь 2014 г. в отделение неотложной кардиологии с группой реанимации и интенсивной терапии Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи (РСЦ РБ№2-ЦЭМП) были госпитализированы 397 пациентов с ОКСпST.

**Критерии включения.** В исследование включены 319 госпитализированных пациентов с диагнозом ОКСпST, прошедших коронароангиографию и давших информированное согласие на исследование. Основную группу составили 93 женщины, группу сравнения – 226 мужчин. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом. Соотношение якутов и европеоидов составило 1:1,5.

Клинический диагноз был установлен на основании клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования: ангинозная боль  $\geq 20$  мин, одышка, синкопе, остановка кровообращения и другие, изменения на ЭКГ – подъем сегмента ST  $\geq 1$  мм по крайней мере в 2 смежных отведениях или предположительно острая полная блокада левой ножки пучка Гиса [14].

**Критерием исключения** из исследования был отказ пациента от исследования. Участие пациента в исследовании или его отказ не влияли на ведение его в стационаре и подходы к лечению.

Критерием деления пациентов на возрастные группы послужили критерии согласно классификации ВОЗ (1963): от 25 до 44 лет – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст, 60–74 лет – пожилой, 75–89 лет – старческий и старше 90 лет – долгожители.

Процедуры статистического анализа выполняли с помощью пакета SPSS-19. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Меры центральных тенденций рассеяния представлены в виде медианы и интерквартильных размахов в формате Me ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), так как распределение количественных признаков не подчинялось законам нормальности. Для выявления достоверности различий между группами использовались непараметрические методы: для 2 независимых групп – Манна–Уитни, таблица сопряженности,  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми принимали различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, средний возраст женщин составил 67 лет [62; 76], мужчин – 57 лет [50; 62,3];  $p < 0,05$ . Возрастные гендерные различия соответствуют результатам многих исследований, посвященных изучению коронарного атеросклероза, в разных регионах России [6–9, 17, 21]. Большинство (45,2%) госпитализированных женщин с ОКСпST на ЭКГ были пожилого возраста [4].

У мужчин в возрасте 60–74 лет аналогичный показатель оказался в 1,6 раза ниже (28,3%,  $p < 0,05$ ; табл. 1). Необходимо отметить, что в старческом возрасте доля госпитализаций у женщин была несколько ниже, чем в группе пожилых (соответственно 36,6 и 45,2%). Среди мужчин старше 75 лет – 8,4% пациентов. В группе 45–59 лет госпитализировались 15,1% женщин, в группе мужчин того же возраста этот показатель, наоборот, оказался выше в 3,3 раза (50%). Доля госпитализированных с диагнозом ОКСпСТ женщин молодого возраста оказалась ниже по сравнению с более старшими возрастными группами, а также с мужчинами (3,2% против 11,9%;  $p < 0,05$ ).

Клиническая характеристика обследованных 2 групп имела ряд различий. Известно, что артериальная гипертензия (АГ) и, соответственно, формирование гипертрофии левого желудочка являются основными причинами сердечной смерти у пациентов с ИБС [22]. В группе женщин гипертоническая болезнь встречалась чаще (91,4%), чем у мужчин (61,1%);  $p < 0,05$ . Вторичная АГ у обследованных нами пациентов не выявлена (табл. 2).

Немаловажную роль в смертности от сердечно-сосудистых заболеваний играет наличие у пациента СД2. Известно, что у женщин, страдающих СД2, риск развития ИБС увеличивается в 4 раза, а у мужчин – в 2 раза [16, 19]. Нарушение углеводного обмена у женщин с ОКСпСТ отмечено в 4 раза чаще, чем у мужчин с аналогичным диагнозом (см. табл. 2).

Постинфарктный кардиосклероз выявлен у женщин и мужчин практически с одинаковой частотой (см. табл. 2).

Перенесенный инсульт в анамнезе зарегистрирован практически у каждой 5-й женщины; в основной группе этот показатель оказался в 3,5 раза выше, чем в группе сравнения (18,3% против 5,3%;  $p < 0,05$ ).

Независимым фактором развития ИМ являются избыточная масса тела и ожирение. У обследованных нами па-

циентов в женской группе ожирение встречалось в 1,4 раза чаще, чем у мужчин (40,9% против 29,2%;  $p < 0,05$ ), что говорит о высокой распространенности ожирения у пациентов с ОКСпСТ. Избыточная масса тела встречалась одинаково часто как у женщин, так и у мужчин (соответственно 34,4 и 43,4%).

Курение является также неоспоримым фактором риска ИМ. По данным нашего исследования практически каждая 4-я женщина с ОКСпСТ курила (24,7%); но у мужчин этот показатель оказался в 2,5 раза выше – 64,6% (см. табл. 2).

Причиной развития и прогрессирования ИБС являются нарушения липидного обмена. Оценка липидного профиля крови продемонстрировала высокие средние значения уровня общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в обеих исследуемых группах, но значительно выше показатели были у женщин – соответственно 5,0 и 3,4 ммоль/л (табл. 3). Такие же данные получены не только в исследованиях крупных российских центров, но и во многих работах якутских ученых [11, 12, 15]. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был низким только у женщин. Индекс атерогенности оказался высоким в обеих группах, а показатели триглицеридов оставались в пределах нормы (см. табл. 3).

Частота гиперхолестеринемии в обеих группах была высокой (63,4% у женщин и 64,2% – у мужчин), гиперхолестеринемия ЛПНП встречалась с крайне высокой частотой – соответственно 81,7 и 87,2%. Гипохолестеринемия ЛПВП в 1,3 раза чаще зарегистрирована у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). Гипертриглицеридемия выявлялись одинаково часто в обеих группах (28% против 27,9%).

Таблица 1

**Частота встречаемости ОКСпСТ в группах в зависимости от возраста; %**

Возраст	Женщины (n=93)	Мужчины (n=226)	p
Молодой возраст (1)	3,2	11,9	<0,05
Средний возраст (2)	15,1	50,0	<0,05
Пожилый возраст (3)	45,2	28,3	<0,05
Старческий возраст (4)	36,6	8,4	<0,05
Долгожители (5)	–	1,3	–
$p_{1-2}$	<0,05	<0,05	
$p_{1-3}$	<0,05	<0,05	
$p_{1-4}$	<0,05	>0,05	
$p_{1-5}$	–	<0,05	
$p_{2-3}$	<0,05	<0,05	
$p_{2-4}$	<0,05	<0,05	
$p_{2-5}$	–	<0,05	
$p_{3-4}$	>0,05	<0,05	
$p_{3-5}$	–	<0,05	
$p_{4-5}$	–	<0,05	

Таблица 2

**Клиническая характеристика пациентов с ОКСпСТ на ЭКГ; %**

Показатель	Женщины	Мужчины	p
Постинфарктный кардиосклероз	29,9	19,9	NS
Гипертоническая болезнь	91,4	61,1	<0,05
СД2	22,6	5,8	<0,05
Инсульт в анамнезе	18,3	5,3	<0,05
Курение	24,7	64,6	<0,05
ИМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup>	34,4	43,4	NS
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	40,9	29,2	<0,05

*Примечание.* СД2 – сахарный диабет типа 2; ИМТ – индекс массы тела; NS – нет данных.

Таблица 3

**Средние уровни липидного профиля у пациентов с ОКСпСТ на ЭКГ (Ме [Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>]) ммоль/л**

Показатель	Женщины	Мужчины	p
ОХ	5,0 [4; 6]	4,7 [3,7; 5,5]	<0,05
ЛПНП	3,4 [2,6; 4,0]	3,1 [2,4; 3,8]	<0,05
ЛПВП	1,15 [0,9; 1,4]	1,0 [0,9; 1,2]	NS
Триглицериды	1,5 [0,9; 1,9]	1,5 [1,0; 1,8]	NS
Индекс атерогенности	3,6 [2,8; 4,6]	3,6 [2,6; 4,4]	NS

Таким образом, нами выявлены более негативная клиническая характеристика у женщин с ОКСпСТ и более высокая частота факторов риска, что предполагает такие неблагоприятные последствия, как развитие ИМ и летальный исход, что подтверждается литературными данными [6, 8, 16, 21, 23].

Частота ИМ с формированием зубца Q как исход ОКСпСТ оказалась значительной в обеих группах (87,1 и 85,8%). ИМ без формирования зубца Q развился соответственно в 6,5 и 9,7% случаев (без значимых различий между группами).

Как видно из табл. 4, по результатам коронароангиографии, стенозирующие поражения коронарных артерий (КА) >75% встречались с высокой частотой как у женщин, так и у мужчин. По количеству пораженных артерий достоверных различий нами не выявлено, но в группе женщин практически одинаково часто встречались поражения 2 (34,4%) и более (33,4%) КА, что соответствует литературным данным [8]. У мужчин несколько чаще отмечалось поражение 1 сосуда (41,6%).

При сравнительном анализе частоты поражения отдельных КА в 2 группах установлено, что у женщин с одинаковой частотой встречалось поражение ПНА и ПКА (соответственно 68,8 и 67,7%). У мужчин чаще выявляли атеросклеротическое поражение ПНА, затем ПКА (соответственно 74,8 и 57,1%), при этом гендерных различий не отмечено, за исключением более частого поражения ОА у женщин (52,7%), чем у мужчин (35,4%);  $p < 0,05$ . Атеросклеротические поражения других артерий встречались с меньшей частотой. В ранее проведенных

исследованиях кардиологов и патоморфологов Якутии [1, 12, 15] частота поражения атеросклерозом ПНА и ПКА у облекованных, проживающих на территории Якутии, не зависела от этнической принадлежности.

По данным госпитального регистра Регионального сосудистого центра Республиканской больницы №2 – Центра экстренной медицинской помощи у госпитализированных женщин с диагнозом ОКСпСТ на ЭКГ, средний возраст составил 67 лет, что на 10 лет выше, чем у мужчин (57 лет). ОКСпСТ среди женщин чаще регистрировали в возрасте от 60 до 74 лет (45,2%), у мужчин – от 45 до 59 лет (50%). Общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний для мужчин и женщин не различались. Однако в нашем исследовании у женщин получена более негативная клиническая характеристика в отношении высокой частоты встречаемости гипертонической болезни, СД2, ожирения и перенесенного инсульта, за исключением высокой частоты курения у мужчин. Наиболее распространенным фактором риска как у мужчин, так и у женщин оказалась дислипидемия. Однако степень нарушений липидного обмена у женщин была более значимой (низкий уровень ХС ЛПВП и высокий – ХС ЛПНП). Как у женщин, так и у мужчин наиболее часто атеросклеротическое поражение встречалось в передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии. Повреждение огибающей артерии в 1,5 раза чаще отмечалось у женщин, чем у мужчин. У женщин одновременно были вовлечены >2 сосудов, у мужчин – 1 сосуд.

\*\*\*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Показатель	Женщины	Мужчины	p
<i>Степень стенозирующего поражения КА, %</i>			
<50	1,1	1,8	NS
50–75	3,2	1,8	NS
75–90	29	31	NS
>90	61,3	63,3	NS
Отсутствие данных	5,4	2,2	NS
<i>Количество пораженных артерий</i>			
1	26,9	41,6	NS
2	34,4	34,1	NS
≥3	33,4	21,7	NS
Отсутствие поражения	5,4	2,7	NS
<i>Частота поражения КА</i>			
ПНА (1)	68,8	74,8	NS
ПКА (2)	67,7	57,1	NS
ОА	52,7	35,4	<0,05
ДА	16,1	16,8	NS
ВТК	22,6	13,3	NS
$p_{1-2}$	>0,05	<0,05	

**Примечание.** КА – коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ДА – диагональная артерия; ОА – огибающая артерия; ВТК – ветвь тупого края; ПКА – правая коронарная артерия.

## Литература/Reference

1. Аргунов В.А., Башарин К.Г., Жиркова В.Н. и др. Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца в Якутии: Вопросы патологической анатомии // Сибирский мед. журн. (Томск). – 2007; 22 (S2): 45–7 [Argunov V.A., Basharin K.G., Jirkova V.N. et al. Atherosclerosis of coronary arteries and ischemic heart disease in Yakutia: A question of pathological anatomy // Siberian Med. J. (Tomsk). – 2007; 22 (S2): 45–7 (in Russ.)].
2. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В. и др. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Сердце. – 2013; 12 (1): 37–41 [Garganeeva A.A., Okrugin S.A., Efimova E.V. et al. «Register of acute myocardial infarction» as information population system of evaluation of epidemiological situation and medical care of patients with acute myocardial infarction // Russian Heart Journal. – 2013; 12 (1): 37–41 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/rhj.2013.1.1725.
3. Гребенщикова И.А., Редькина М.В., Левашов С.Ю. Эпидемиология ишемической болезни сердца и значение показателей периферического атеросклероза и функционального состояния почек в развитии коронарной болезни сердца у мужчин // Современные проблемы науки и образования. – 2011; 5: 32 [Grebenshchikova I.A., Red'kina M.V., Levashov S.Yu. Epidemiology of ischemic heart disease and significance of indicators of peripheral atherosclerosis and functional state of kidneys for patients with coronary heart disease // Modern problems of science and education. – 2011; 5: 32 (in Russ.)].
4. Гуревич М.А., Архипова Л.В. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин // Consilium Medicum. – 2009; 11 (6): 13–8 [Gurevich M.A., Arkhipova L.V. Features of the clinical course and treatment of coronary heart disease in women // Consilium Medicum. – 2009; 6: 13–8 (in Russ.)].
5. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017; 3 (28): 5–22 [Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI // Ateroskleroz i dislipidemii. – 2017; 3 (28): 5–22 (in Russ.)].

6. Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Ладор Т.В. и др. Гендерные особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2014; 128 (5): 62–4 [Eniseeva E.S., Gurtovaya G.P., Lador T.V. et al. Gender differences in ST-segment elevation acute coronary syndrome // Siberian Med. J. (Irkutsk). – 2014; 5: 62–4 (in Russ.)].

7. Желтова И.Н., Сукманова И.А. Гендерные особенности факторов риска острого инфаркта миокарда у пациентов различных возрастных групп // Мед. алфавит. – 2014; 2 (14): 45–9 [Zheltova I.N., Sukmanova I.A. Gender features of risk factors of acute myocardial infarction in patients of different age groups // Medical alphabet. – 2014; 2 (14): 45–9 (in Russ.)].

8. Казиева З.А., Николаева И.Е., Бузаев И.В. и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у женщин. В кн.: Вопросы неотложной кардиологии 2014: от науки к практике Сборник тезисов VII Всероссийского форума. 2014; с. 35 [Kazieva Z.A., Nikolaeva I.E., Buzaev I.V. i dr. Ostryi koronarnyi sindrom s pod'yomom segmenta ST u zhenshchin. V kn.: Voprosy неотложной кардиологии 2014: ot nauki k praktike Sbornik tezisev VII Vserossiiskogo foruma. 2014; s. 35 (in Russ.)].

9. Карамова И.М., Николаева И.Е., Нагаев И.А. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у женщин // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011; 6 (6): 50–3 [Karamova I.M., Nikolaeva I.E., Nagaev I.A. et al. Features of acute coronary syndrome with ST segment elevation in women // Bashkortostan Med. J. – 2011; 6 (6): 50–3 (in Russ.)].

10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. 2010 [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr). Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii. Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. 2010 (in Russ.)]. URL: <https://scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>

11. Кылбанова Е.С. Липидно-метаболические нарушения, характер питания и социальный градиент у пришлого населения Якутии. Дис. ... д-ра мед. наук. 2006; 296 [Kylbanova E.S. Lipidno-metabolicheskie narusheniya, kharakter pitaniya i sotsial'nyi gradient u prishlogo naseleniya Yakutii. Dis. ... d-ra med. nauk, 2006; 296 (in Russ.)].

12. Махарова Н.В. Клинико-инструментальная характеристика коронарного атеросклероза в Республике Саха (Якутия). Дис. ... д-ра мед. наук. 2010; 192 [Makharova N.V. Kliniko-instrumental'naya kharakteristika koronarnogo ateroskleroza v Respublike Sakha (Yakutiya). Dis. ... d-ra med. nauk. 2010; 192 (in Russ.)].

13. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И. и др. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 гг. в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского регистра ОКС) // Тер. арх. – 2012; 84 (1): 23–9 [Oshchepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I. et al. Assessment of the quality of medical assistance for patients with acute ST elevation coronary syndrome for 2009–2010 in regions of the Russian Federation participating in the «vascular program» (by the data of the Russian ACS Register) // Ther. arkh. – 2012; 1: 23–9 (in Russ.)].

14. Рекомендациями Всероссийского национального общества кардиологов по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ, 2007 [Rekomendatsiyami Vserossiiskogo natsional'nogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pod'yomom segmenta ST EKG, 2007 (in Russ.)] URL: <https://scardio.ru/content/images/recommendation/oim.pdf>

15. Романова А.Н. Сравнительная характеристика коронарного атеросклероза и его факторов риска у коренных и некоренных мужчин Якутии. Дис. ... канд. мед. наук. 2007; 154 [Romanova A.N. Sravnitel'naya kharakteristika koronarnogo ateroskleroza i ego faktorov riska u korennykh i nekorennykh muzhchin Yakutii. Dis. ... kand. med. nauk. 2007; 154 (in Russ.)].

16. Синякова А.К., Валева Р.М., Ивонина Е.В. Клинико-диагностические аспекты и гендерные отличия инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2014; 4: 39–43 [Sinyakova A.K., Valeeva R.M., Ivonina E.V. Clinicodiagnostic aspects and gender differences of myocardial infarction in patients with type ii diabetes // Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric People. – 2014; 4: 39–43 (in Russ.)].

17. Тавлуева Е.В., Кашталп В.В. Гендерные особенности мультифокально-го атеросклероза у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Медицина в Кузбассе. – 2012; 11 (4): 19–26 [Tavluева E.V., Kashtalal V.V. Gender differences of polyvascular disease in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // Medicine in Kuzbass. – 2012; 11 (4): 19–26 (in Russ.)].

18. Томская Т.Ю. Анализ смертности от ишемической болезни сердца в республике Саха (Якутия) в 2015 г. Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Мат-лы III республиканской научно-практ. конф., посвященной 5-летию открытия регионального сосудистого центра «Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в республике Саха (Якутия)». Якутск, 2016; 148 [Tomskaya T.Yu. Analiz smertnosti ot ishemicheskoi bolezni serdtsa v respublike Sakha (Yakutiya) v 2015 g. Regional'nyi sosudisty tsestr: itogi i perspektivy razvitiya. Mat-ly III respublikanskoj nauchno-prakt. konf., posvyashchennoi 5-letiyu otkrytiya regional'nogo sosudistogo tsentra «Sovershenstvovanie okazaniya meditsinskoi pomoshchi patsientam s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami v respublike Sakha (Yakutiya)». Yakutsk, 2016; 148 (in Russ.)].

19. Усенов А.В., Соловьева Е.Ю., Рожкова Т.Л. Новые аспекты диагностики и лечения атеросклероза (по материалам симпозиума) // Клини. фармакол. и тер. – 2001; 3: 69–80 [Usenov A.V., Solov'eva E.Yu., Rozhkova T.L. Novye aspekty diagnostiki i lecheniya ateroskleroza (po materialam simpoziuma) // Klin. farmakol. i ter. – 2001; 3: 69–80 (in Russ.)].

20. Харченко В.И., Вирин М.М., Корякин М.В. и др. Старение населения России – одна из причин роста смертности от основных болезней системы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006; 3: 8–16 [Kharchenko V.I., Vtrин M.M., Koryakin M.V. Agering of population in Russia as cause of increase in mortality from diseases of blood circulation system // Problemy sotsial'noi gigiyeny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny. – 2006; 3: 8–16 (in Russ.)].

21. Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В. и др. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра Рекорд) // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2011; 10 (8): 45–51 [Erlikh A.D., Shevchenko I.I., Alekseev D.V. et al. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2011; 10 (8): 45–51 (in Russ.)].

22. Bouzas-Mosquera A., Broullón F. Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke // PLoS One. – 2012; 7 (9): e45570. DOI: 10.1371/journal.pone.0045570.

23. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012; 33 (20): 2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.

## CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN WOMEN WITH ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

E. Kylbanova<sup>1</sup>, MD; A. Pavlova<sup>1,2</sup>; E. Guryeva<sup>1,2</sup>; V. Dokunaev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk

<sup>2</sup>Center for Emergency Medical Care, Republican Hospital Two, Yakutsk

*The paper gives an analysis of the features of coronary atherosclerosis in women with ST segment elevation acute coronary syndrome (ACS) according to selective coronary angiography in the conditions of Yakutia. The investigation enrolled 319 patients (93 women and 226 men) with ST segment elevation ACS on ECG, who had been admitted to the emergency cardiology department, with a resuscitation and intensive care group at the Regional Vascular Center of Republican Hospital Two - the Center for Emergency Medical Care. The mean age of the women was 67 [62; 76] years and that of the men was 57 [50; 62.3] years (p < 0.05). Compared with the men, the women had more negative clinical characteristics and high rates of risk factors for cardiovascular diseases. Coronary angiography demonstrated the most common atherosclerotic lesion of the anterior descending artery and the right coronary artery in both the women and the men, but involving more than two vessels in the women compared with the high incidence of damage to one vessel in the men.*

**Key words:** cardiology, ST segment elevation acute coronary syndrome on ECG, angiographic data, gender characteristics, risk factors for cardiovascular diseases.

**For citation:** Kylbanova E., Pavlova A., Guryeva E. et al. Coronary atherosclerosis in women with ST segment elevation acute coronary syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia) // Vrach. – 2019; 30 (12): 63–66. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-17>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>

## Клинико-морфологические критерии в диагностике амилоидоза печени и желчного пузыря

З. Гюева<sup>1</sup>, Л. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва

E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

*Изучены клинико-морфологические особенности амилоидоза печени и желчного пузыря при исследовании биоптатов с гистологически подтвержденным амилоидозом. Материал фиксировали в формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также конго красным. Амилоидные отложения классифицировали иммуногистохимически с использованием широкой панели антител к разным типам амилоидоза.*

**Ключевые слова:** гепатология, амилоидоз, амилоидоз печени, амилоидоз желчного пузыря, иммуногистохимия.

**Для цитирования:** Гюева З., Михалева Л. Клинико-морфологические критерии в диагностике амилоидоза печени и желчного пузыря // Врач. – 2019; 30 (12): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>

Амилоидоз – заболевание из группы системных диспротеинозов, характеризующееся внеклеточным отложением в органах и тканях аномального фибриллярного белка – амилоида. Ежегодно во всем мире диагноз амилоидоза ставят в 5–9 наблюдениях на 1 млн пациентов вне зависимости от типа амилоида [1]. Данное заболевание может быть как изолированным и поражать только один орган, так и системным, вовлекающим в патологический процесс несколько органов, с развитием полиорганной недостаточности.

Одним из излюбленных органов-мишеней при системном амилоидозе является печень. Средняя продолжительность жизни у пациентов с AL-амилоидозом составляет от 10 до 18 мес, а при вовлечении печени в патологический процесс она сокращается до 10–14 мес. В случае развития портальной гипертензии выживаемость сокращается до 8–9 мес, а при присоединении холестатической желтухи – до 3–5 мес [1, 2].

Согласно биопсийным данным, амилоидоз печени диагностируется более чем у 54% пациентов с системным AL-амилоидозом. Однако считается, что данный процент занижен, поскольку для взятия биопсии при подозрении на системный амилоидоз печень не является предпочтительным органом. Из-за риска возникновения осложнений во время ее проведения наиболее часто биоптаты берут из подкожной жировой клетчатки, десны, прямой кишки, по-

чек. По результатам аутопсийных исследований поражение печени встречается более чем в 96% случаев AL-амилоидоза [3–5].

Сложность клинической диагностики амилоидоза печени заключается в отсутствии патогномичных симптомов. Дисфункция печени, как правило, проявляется такими основными симптомами, как гепатомегалия, встречающаяся в 33–92% случаев, а также повышение уровня печеночных ферментов. Частыми симптомами являются понижение массы тела (72%), повышенная утомляемость (60%), дискомфорт в абдоминальной области (53%), потеря аппетита (26%). Редко встречаются такие симптомы, как отеки, асцит, холестатическая желтуха, спленомегалия, анорексия, тошнота [5–7]. Однако несмотря на множество клинических проявлений, точный диагноз позволяет установить лишь биопсия печени [8]. Биопсийный материал окрашивается конго красным и при обнаружении конгофилии исследуется в поляризованном свете, в котором для амилоида характерен эффект двойного лучепреломления, обусловленный специфическим свойством амилоидной фибриллы – кросс- $\beta$ -складчатой конформацией. При микроскопии только амилоидные отложения имеют яблочно-зеленую окраску. В дальнейшем необходимо иммуногистохимическое (ИГХ) типирование амилоидных отложений для установления прогноза и выбора правильной тактики лечения пациента [6, 9, 10].

При патогистологическом исследовании печени амилоид обнаруживается в портальном тракте в виде интерстициальных и сосудистых отложений, приводящих к атрофии гепатоцитов. Крайне редко встречается глобулярный амилоидоз, при котором амилоид откладывается в печени в виде круглых или овальных клубочков [11–13].

В отличие от печени, желчный пузырь является органом, который крайне редко поражается амилоидозом. В литературе описаны единичные случаи отложения амилоидных субстанций в стенках желчного пузыря. Клинические симптомы могут варьировать от болей в животе и эпигастральной области, потери массы тела, лихорадки до симптомов расстройства пищеварительного тракта [14]. В основном диагноз «амилоидоз желчного пузыря» ставят пациентам с хроническим холециститом после лапароскопической холецистэктомии.

Мы исследовали амилоидсодержащие биоптаты печени и желчного пузыря, изучили особенности амилоидных отложений при различных типах амилоидоза, а также данные о возрасте и поле пациентов с амилоидом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из базы данных Амилоидного регистра Института патологии университетской клиники Шлезвиг–Гольштейна были выбраны 58 биоптатов печени и 3 биоптата желчного пузыря. Все биоптаты были фиксированы в формалине и залиты в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также конго красным. Амилоидные отложения были идентифицированы при исследовании срезов в поляризованном свете.

ИГХ-исследования проводили с использованием моноклональных антител к AA-амилоидозу (1:600), поликлональных антител к плазменному амилоидному Р-компоненту (1:5000), фибриногену (1:2000), лизоциму (1:3000), транстиретину (1:4000),  $\lambda$ - и  $\kappa$ -легким цепям (1:160 000) компании Dako (Гамбург). Использовали поликлональные антитела к аполипопротеину AI (anti-Apo AI 1:1000),  $\lambda$ -легким цепям (Anti-AL1 1:3000), пептидные антитела к  $\lambda$ -легким цепям AL3 (1:250), AL7 (1:500) и  $\kappa$ -легким цепям anti-AK1 (1:1500),

anti-AK2 (1:1000), anti-AK3 (1:3000), anti-AK4 (1:1000). Для иммунной окраски использовали системы Bench Mark® XT и ultraView™ Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit (Vectana Medical Systems, Tucson/AZ, США), LSAB Kit (Dako) и Super sensitive Link-Label IHC Detection System (BioGenex).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Биоптаты печени были взяты у 58 пациентов: 34 (59%) мужчин, 24 (41%) женщин. Обследованные были в возрасте от 34 до 87 лет (средний возраст – 63 года). У 52 (90%) из 58 пациентов диагностирован AL-амилоидоз, в 28 наблюдениях AL-λ-амилоидоз, в 24 – AL-κ-амилоидоз. Кроме того, было по 1 случаю AA- и транстретинового (ATTR) амилоидоза; у 4 (7%) пациентов тип амилоида классифицировать не удалось (см. таблицу).

Самым распространенным был AL-λ-амилоидоз – 20 (71%) мужчин и 8 (29%) женщин. Средний возраст составил 61 год (от 47 до 87 лет). У большинства больных диагноз был установлен в возрасте от 40 до 69 лет.

В 21 (75%) биоптате выявлены перисинусоидальные амилоидные отложения. Амилоид был обнаружен также в портальном тракте, у 22 (79%) пациентов отмечены отложения амилоидных масс в стенках кровеносных сосудов, у 24 (86%) – в соединительной ткани. Воспалительный инфильтрат был найден у 10 больных в портальном тракте и у 4 – в дольках. В 8 (29%) наблюдениях описан стеатоз. Выраженная атрофия гепатоцитов выявлена в 13 (46%) биоптатах.

У 35% пациентов AL-амилоидоз был установлен ранее, при этом у большинства из них отмечались такие симптомы поражения печени, как асцит и гепатомегалия, повышение показателей цитолиза гепатоцитов. У 2 из них был ранее диагностирован амилоидоз почек с последующим развитием почечной недостаточности.

Второй по численности (41%) была группа пациентов с AL-κ-амилоидозом, включавшая 14 женщин и 10 мужчин. Средний возраст обследованных составил 63 года (от 38 до 82 лет). У большинства амилоидоз был диагностирован на 7-й декаде жизни. Во всех 24 биоптатах выявлены перисинусоидальные амилоидные отложения, у 21 пациента амилоид откладывался в портальном тракте. Воспалительная инфильтрация

портальных трактов отмечалась в 14 случаях, вовлечение долек в патологический процесс отмечено у 5 пациентов. В 18 (75%) биоптатах наблюдалась выраженная атрофия гепатоцитов; стеатоз выявлен у 3 (12%) больных.

В данной группе самым частым клиническим симптомом была гепатомегалия, в 2 случаях обнаружена гигантская печень. У 1 пациента с гигантской печенью в анамнезе была биклональная гаммапатия (IgG-κ и IgA-λ типов), клинически подтвержденная почечная и сердечная недостаточность. У пациентов этой группы также отмечались гепатоспленомегалия, повышение показателей цитолиза гепатоцитов, асцит, почечная недостаточность, протеинурия. У 2 пациентов в анамнезе выявлена плазмацитома. Моноклональная гаммапатия и болезнь Вальденстрема были диагностированы у 2 пациентов.

Из 58 биоптатов печени было лишь по 1 случаю AA-амилоидоза и ATTR-амилоидоза. Пациенту с AA-амилоидозом было 39 лет. Амилоидные массы были обнаружены в стенках сосудов портального тракта. Отмечались стеатоз, атрофия гепатоцитов и гистиоцитоз. Никаких клинических данных, касающихся этого пациента, у нас не было, кроме информации, что он получал плазмоэкспандеры до взятия биопсии. У 86-летней пациентки с ATTR-амилоидозом обнаружены портальные и перисинусоидальные амилоидные отложения. В портальном поле наблюдалась воспалительная инфильтрация, выявлен стеатоз.

Результаты ИГХ-исследований показали, что с антителом к Р-компоненту амилоида во всех 58 наблюдениях отмечалась иммунопозитивная реакция. В 14 случаях ИГХ-классификация была затруднена, так как иммунопозитивная реакция выявлялась с несколькими антителами. Однако в 10 из 14 случаев мы все же смогли классифицировать тип амилоидоза, так как только с одним из иммунопозитивных антител выявлялась интенсивная гомогенная окраска всех амилоидных отложений, а слабовыраженная реакция некоторых амилоидных субстанций с другими антителами расценивалась как ложноположительная.

Диагноз «неклассифицируемый тип амилоидоза» печени («n.o.s.») был установлен у 4 пациентов. У них выраженная иммунопозитивная реакция отмечалась одновременно с 3–4 антителами, а провести дополнительную биопсию или полу-

Соотношение типов амилоидоза с возрастом и полом пациентов

Орган	Тип амилоидоза	n	Возраст, годы					Пол		
			30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	женщины	мужчины
Печень	AL-λ	28	–	6	7	10	4	1	8	20
	AL-κ	24	1	1	4	11	6	1	14	10
	ATTR	1	–	–	–	–	–	1	1	–
	AA	1	1	–	–	–	–	–	–	1
	«n.o.s.»	4	1	1	–	2	–	–	1	3
	Всего:	58	3	8	11	23	10	3	24	34
Желчный пузырь	AL-λ	1	–	–	–	1	–	–	–	1
	AL-κ	1	–	–	1	–	–	–	–	1
	ATTR	1	–	–	1	–	–	–	1	–
	Всего:	3	–	–	2	1	–	–	1	2

Примечание. «n.o.s.» – неклассифицируемый тип амилоида.

чить более подробные клинические данные не представлялось возможным.

Биоптаты желчного пузыря были взяты у 3 пациентов (2 мужчин и 1 женщина). Пациенты были в возрасте от 55 до 69 лет. Все биоптаты были с 3 разными типами амилоидоза — AL-к, AL-λ и ATTR-амилоидоз.

Биоптат с AL-к-амилоидозом был взят у пациента 53 лет с системным AL-амилоидозом. Кроме желчного пузыря, в данном случае исследованию были доступны биоптаты желудка, двенадцатиперстной кишки и толстой кишки, в которых были обнаружены выраженные васкулярные и интерстициальные AL-к-амилоидные отложения.

AL-λ-амилоидный биоптат взят у 69-летнего пациента с калькулезным холециститом после холецистэктомии. В анамнезе у пациента отмечена множественная миелома.

У 55-летней пациентки с ATTR-амилоидозом был диагностирован хронический холецистит с массивными интерстициальными и васкулярными амилоидными отложениями. Кроме желчного пузыря, был доступен биоптат печени с выраженной жировой дистрофией и хроническим венозным застоем, характерным для хронической сердечной недостаточности. Однако амилоидных структур в биоптате печени у пациентки не обнаружено.

Проанализировав результаты полученных нами исследований, а также литературные данные, можно заключить, что распространенность поражения печени при системном амилоидозе не коррелирует с частотой (1%) печеночных биоптатов среди амилоидсодержащих проб. Данное несоответствие объясняется тем, что клиническая симптоматика амилоидного поражения печени проявляется только в 18–25% наблюдений, в то время как амилоидоз почек встречается в 67%, а кардиальный — в 47–49% случаев [15]. Считается, что амилоидоз печени клинически можно предположить только в 26% наблюдений до получения результатов гистологического исследования [5]. Еще одной причиной редкости биоптатов печени является риск возможных осложнений во время забора биоптата [16]. В литературе описаны осложнения после проведения биопсии печени в виде развития болевого симптома, транзиторного снижения АД, интраперитонеальных или внутрипеченочных кровотечений, ранения правой почки или поджелудочной железы, а также перфорации толстой кишки и пневмоторакс [17], поэтому гораздо предпочтительнее такие методы, как аспирация подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки либо пункция костного мозга, которые являются достаточными для постановки диагноза в 80–82% случаев.

Мы оценили эффективность ИГХ-метода типирования амилоидоза в биоптатах печени и желчного пузыря. В некоторых биоптатах печени существовала иммунореактивность более чем с одним антителом, обусловленная, вероятно, контаминацией с протеинами плазмы. При амилоидозе печени накопление неамилоидных белков особенно вероятно, так как в печени первично синтезируются такие белки-предшественники амилоида, как амилоидный Р-компонент, апо-липопротеин AI, фибриноген, SAA и транстиретин. Ввиду высокой локальной концентрации и секреции эти протеины могут включаться в амилоидные отложения и тем самым затруднять правильную классификацию. Данная проблема решалась с помощью тщательной титрации первичных антител, использования расширенной панели антитела к разным эпитомам λ- и κ-легких цепей моноклонального иммуноглобулина (AL1, AL3, AL7, anti-λ — DAKO; AK1, AK2, AK3, AK4, anti-κ — DAKO). Иммунопозитивная реакция с ≥1 из этих

антител повышала вероятность AL-λ- либо AL-κ-амилоидоза соответственно.

В результате ИГХ-классификации было установлено, что в 90% случаев в биоптатах печени диагностирован AL-амилоидоз, а случаи с AA- и ATTR-амилоидозом были единичными. Эти результаты соответствуют данным предшествующих исследований других органов. Так, при почечной форме амилоидоза AL-тип встречается в 70%, а при сердечной — в 60% случаев [18]. В нашей работе было примерно одинаковое соотношение пациентов с AL-λ- и AL-κ-амилоидозом.

ИГХ-классификация биоптатов желчного пузыря показала, что во всех 3 случаях был диагностирован разный тип амилоида (AL-λ-, AL-κ- и ATTR-амилоидоз). Если проанализировать литературные данные, то наиболее часто в желчном пузыре обнаруживается AL- или AA-амилоидоз. Sh. Matsuda и соавт. [19] проанализировано 15 наблюдений амилоидоза желчного пузыря, собранных из различных литературных источников. Предоперационный диагноз «холецистит» был поставлен в 13 случаях. Первичный AA-амилоидоз диагностирован у 1 пациента с установленным раком желчного пузыря. Вторичный AA-амилоидоз был диагностирован у пациентов с равматоидным артритом, бронхоэктатической болезнью, диффузным панбронхиолитом, системной красной волчанкой, туберкулезом легких. Первичный AL-амилоидоз был выявлен у пациентов с множественной миеломой, моноклональной гаммапатией неясного генеза. Интересно отметить, что в описаниях не было ни одного больного с ATTR-амилоидозом.

Если сопоставить тип амилоидоза, возраст и пол обследованных нами пациентов, можно сделать вывод, что амилоидоз печени чаще выявляется в среднем и старческом возрасте. Лишь у 3 пациентов заболевание диагностировано в 4-й декаде жизни. Амилоидоз желчного пузыря был выявлен у 2 пациентов на 6-й декаде жизни и у 1 — на 7-й. Несмотря на эти данные, системный амилоидоз с соответствующей симптоматикой у молодых пациентов должен обязательно рассматриваться при проведении дифференциальной диагностики.

Распределение пациентов по полу незначительно различалось. AL-амилоидоз встречался чаще у мужчин (58%), что соответствует результатам предшествующих исследований, которые указывают на преобладание мужского пола при данном виде амилоидоза (51–74%) [11]. Отмечалось преобладание пациентов мужского пола с AL-λ-амилоидозом (72%), в то время как при AL-κ-амилоидозе немного чаще встречались биоптаты от женщин (58%). В нашем исследовании было только по одному пациенту с AA- и ATTR-амилоидозом, поэтому не представляется возможным сделать достоверные заключения, касающиеся возраста и пола больных. Среди биоптатов желчного пузыря в случаях с AL-амилоидозом оба биоптата были взяты у лиц мужского пола, а биоптат с ATTR-амилоидозом — у женщины.

Проведенное исследование показало, что наиболее часто в печени обнаруживается AL-амилоидоз и значительно реже — транстиретиновый и AA-амилоидоз. ИГХ-метод классификации амилоидоза печени достаточно информативен, несмотря на небольшие сложности в виде иммунопозитивной реакции более чем с одним антителом. Ложноположительную реакцию можно снизить при тщательной титрации первичных антител, а также при использовании более широкого набора антител к AL-κ- и AL-λ-амилоидозу. Несмотря на довольно частое вовлечение печени в патологический процесс при системном амилоидозе, число биоптатов печени среди других тканевых

проб значительно занижено. Это объясняется, во-первых, тем, что печень из-за возможного риска осложнений не является предпочтительным органом для взятия биопсийного материала, а во-вторых, поражение печени на ранних этапах заболевания не имеет выраженной клинической симптоматики, поэтому для диагностики амилоидоза чаще используют другие органы.

Амилоидоз желчного пузыря является редким заболеванием и в основном диагностируется после проведения холедистэктомии. Поэтому клиницистам следует обязательно информировать патологов о возможном наличии другой патологии в случаях неясной клинической картины, не укладывающейся в одно заболевание.

С целью оптимизации выявления амилоидоза печени и желчного пузыря необходим тесный контакт между клиницистами и патологом для проведения при необходимости более углубленной диагностики амилоидоза.

\*\*\*

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература/Reference

1. Takayasu V., Laborda L., Bernardelli R. et al. Amyloidosis: an unusual cause of portal hypertension // *Autops Case Rep.* – 2016; 6 (2): 9–18. DOI: 10.4322/acr.2016.035.
2. Wang Y., Zhao C., Yin H. Primary hepatic amyloidosis: a mini literature review and five cases report // *Ann. Hepatol.* – 2012; 11 (5): 721–7.
3. Ebert E., Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008; 103 (3): 776–87. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01669.x.
4. Girnius S., Seldin D., Skinner M. et al. Hepatic response after high-dose melphalan and stem cell transplantation in patients with AL amyloidosis associated liver disease // *Haematologica.* – 2009; 94 (7): 1029–32. DOI: 10.3324/haematol.2008.001925.
5. Park M., Mueller P., Kyle R. et al. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients // *Medicine (Baltimore).* – 2003; 82 (5): 291–8. DOI: 10.1097/01.md.0000091183.93122.c7.
6. Hasan S., Ahmed N., Ahmed Z. et al. Response of Bortezomib Chemotherapy in Hepatic Amyloidosis // *J. Investig. Med. High Impact Case Rep.* – 2018; 6: 2324709618760079. DOI: 10.1177/2324709618760079.
7. Misiakos E., Bagias G., Tiniakos D. et al. Primary Amyloidosis Manifesting as Cholestatic Jaundice after Laparoscopic Cholecystectomy // *Case Rep Surg.* – 2015; 2015: 353818. DOI: 10.1155/2015/353818.
8. Михалева Л.М., Гоева З.В., Рекен К. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике амилоидоза печени // *Архив патологии.* – 2015; 77 (4): 11–6 [Mikhaleva L.M., Goeva Z.V., Reken K. Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis // *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii.* – 2015; 77 (4): 11–6 (in Russ.)] DOI: 10.17116/patol201577411-16.

9. Katoh N., Matsushima A., Kurozumi M. et al. Marked and rapid regression of hepatic amyloid deposition in a patient with systemic light chain (AL) amyloidosis after highdose melphalan therapy with stem cell transplantation // *Intern. Med.* – 2014; 53 (17): 1991–5. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2065.

10. Yim B., Kertowidjojo E., Zhang Y. et al. Poor Outcomes in Hepatic Amyloidosis: A Report of 2 Cases // *Case Rep. Oncol. Med.* – 2016; 2016: 7625940. DOI: 10.1155/2016/7625940.

11. Makhlof H., Goodman Z. Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007; 31: 1615–21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318054e6b6.

12. Nair A., Yadav M., Unni M. et al. Hepatic Amyloidosis: Something That Can camouflage and Deceive our Perception! // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2017; 38 (2): 236–9. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_46\_16.

13. Premkumar M., Rangegowda D., Vyas T. et al. Primary Hepatic Amyloidosis Presenting as Acute-on-Chronic Liver Failure // *ACG Case Rep. J.* – 2017; 4: e22. DOI: 10.14309/crj.2017.22.

14. Tirotta D., Durante V. Uncommon localization of amyloidosis in gallbladder: description of a case and brief literature review // *Ann. Hepatol.* – 2011; 10 (2): 227–32.

15. Zhang L., Tang H., Chen L. et al. Analysis of clinical and imaging features of cardiac amyloidosis: a multicenter study // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2014; 34 (3): 295–302.

16. Shin Y. Hepatic amyloidosis // *Korean J. Hepatol.* – 2011; 17 (1): 80–3. DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.1.80.

17. Al Knawy B., Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice // *Liver Int.* – 2007; 27: 1166–73. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01592.x.

18. Merlini G., Seldin D., Gertz M. Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options // *J. Clin. Oncol.* – 2011; 29 (14): 1924–33. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2271.

19. Matsuda S., Nishikata M., Takai K. et al. An Unusual Case of Acute Cholecystitis with Amyloidosis: A Case Report and Literature Review // *Intern. Med.* – 2018; 58 (6): 803–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.1805-18.

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CRITERIA IN THE DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS OF THE LIVER AND GALLBLADDER

Z. Goeva<sup>1</sup>, L. Mikhaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow

*The clinical and morphological features of amyloidosis of the liver and gallbladder were investigated when examining the biopsy specimens with histologically confirmed amyloidosis. The material was fixed in formalin and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as with Congo red. Amyloid deposits were immunohistochemically classified using a broad panel of antibodies to different types of amyloidosis.*

**Key words:** amyloidosis, hepatic amyloidosis, gallbladder amyloidosis, immunohistochemistry.

**For citation:** Goeva Z., Mikhaleva L. Clinical and morphological criteria in the diagnosis of amyloidosis of the liver and gallbladder // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 67–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-18>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>

## Генетические аспекты анкилозирующего спондилита

**В. Мордовский**<sup>1, 2</sup>,

**Е. Капустина**<sup>1, 2</sup>, кандидат медицинских наук,

**А. Чернова**<sup>1, 2</sup>, доктор медицинских наук,

**С. Никулина**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**Н. Аксютин**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**Т. Потупчик**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup>Российско-итальянская лаборатория медицинской генетики MAGI Russia, Красноярск

**E-mail:** v.mordovskii@krasgmu.ru

*Представлен обзор по генетическим аспектам анкилозирующего спондилита (АС) – хронического воспалительного заболевания аутоиммунного происхождения с преимущественным поражением аксиального скелета. С начала эпохи полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено более 150 локусов, ассоциированных с АС, но это позволяет объяснить не более 30% случаев наследования. В обзоре предпринята попытка понять роль представленных генов в развитии АС. Продолжение исследований в указанном направлении позволит создать предпосылки к появлению новых целей для таргетной терапии.*

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, HLA-B27, фактор некроза опухоли, ERAP1, одиночный нуклеотидный полиморфизм, генетика.

**Для цитирования:** Мордовский В., Капустина Е., Чернова А. и др. Генетические аспекты анкилозирующего спондилита // Врач. – 2019; 30 (12): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое у ряда больных может протекать одновременно с вовлечением энтезитов и периферических суставов [1]. Кроме того, при АС часто поражаются органы и системы, не относящиеся к опорно-двигательному аппарату. К таким внескелетным проявлениям в первую очередь относятся увеит, аортит, нефрит, амилоидоз с поражением почек и кишечника, псориаз.

Для АС характерно полиморфное клиническое течение, в связи с чем диагноз устанавливают в среднем через 7–10 лет после возникновения первых симптомов. Отсюда понятен рост интереса в последние годы к поиску методов ранней диагностики данного заболевания.

С целью изучения патогенетических особенностей АС в настоящее время активно проводятся молекулярно-генетические, иммуногенетические, популяционно-генетические, близнецовые и генеалогические исследования.

Роль наследственного фактора в патогенезе АС подтверждена рядом работ [2], выявлено более 156 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с АС, но значение каждого гена в развитии заболевания до сих пор не определено [1, 3, 4].

С момента открытия ассоциации HLA-B27 (major histocompatibility complex – МНС) проведено множество масштабных исследований случай-контроль, которые показали, что генетические ассоциации в этом локусе гораздо сложнее, чем предполагалось. Связь HLA-B27 с АС остается одной из самых сильных генетических ассоциаций с любым распространенным заболеванием человека, но до сих пор до конца не изучена роль HLA-B27 в развитии АС; существует множество гипотез [5].

Канонические теории связаны с функцией молекул HLA-класса I в представлении пептида к Т-лимфоцитам. Первая гипотеза построена на механизме молекулярной мимикрии, которая заключается в том, что последовательность пептидов HLA-B27 структурно схожа с бактериальными или другими повреждающими антигенами. Вследствие этого происходят перекрестная аутоиммунная реакция на антиген HLA-B27 либо снижение иммунной реакции на вызывающий заболевание белок (феномен иммунологической толерантности) [6].

Вторая каноническая теория «артритогенных пептидов» заключается в способности уникального антигенного пептида(-ов) связываться с АС-ассоциированным подтипом HLA-B27, тем самым приводя к усиленному иммунному ответу и развитию АС [7–9].

Существуют неканонические теории:

- под воздействием различных триггеров (воспаление, инфекция, повреждение) замедляется процесс складывания (фолдинга) тяжелых цепей HLA-B27, приводя к неправильному их сворачиванию и накоплению. В результате чего развивается стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к «развернутому белковому ответу», тем самым активируется процесс аутофагии и гиперсекреции цитокина интерлейкина (ИЛ)-23, который индуцирует синтез Т-хелперами-17 цитокина ИЛ17;
- возникновение патологических форм HLA-B27 – таких как гомодимеры (без легкой цепи  $\beta_2$ -микроглобулина), вызывает активацию специфических иммуноглобулин-подобных рецепторов, расположенных на поверхности натуральных киллеров (Natural killer cell – NK-клетки) и CD4<sup>+</sup>Т-клеток, что приводит к aberrантным иммунологическим реакциям и развитию аутоиммунитета;
- согласно связанной теории генов, HLA-B27 – всего лишь маркер для близлежащего истинного локуса восприимчивости к АС [7, 10].

Частота встречаемости АС тесно коррелирует с распространенностью HLA-B27 по всему миру. Например, этот антиген обнаруживают среди инуитов и лиц скандинавского происхождения. Противоположная ситуация наблюдается у представителей негроидной расы из Африки к югу от Сахары, австралийских аборигенов и японцев, у которых HLA-B27 встречается редко. Но есть исключения, например, в Западной Африке его частота сравнима с таковой в европейских популяциях, но заболеваемость ниже. Возможно, это объясняется влиянием окружающей среды, так как HLA-B27 достоверно ассоциируется с АС у представителей негроидной расы [10].

На Сардинии (Италия) выявлена высокая частота HLA-B27 среди населения, но заболеваемость АС при этом низкая. Данный парадокс можно объяснить преобладанием непатогенных или имеющих слабую ассоциацию с развитием болезни подтипов HLA-B27. По данным Европейской базы данных биоинформатики (European Bioinformatics Database Immuno Polymorphism Database), к 2013 г. выявлено более

130 подтипов HLA-B27; самая сильная ассоциация с АС показана для HLA-B27:05 (см. таблицу) [5, 10–12].

Подтипы HLA-B27 могут влиять на течение заболевания. Например Н. Li и соавт. [1] показали, что у пациентов с В-27:04 выше риск развития увеита, чем у пациентов с В-27:05 в популяции китайцев. В 2016 г. Liye Chen и соавт. установили, что мутация в позиции Р97 HLA-B27 ассоциирована с развитием АС [13]. Механизм этого до конца неясен и возможно, обусловлен повышением экспрессии тяжелых цепей (free heavy chain – FHC), что требует проверки.

С каждым годом увеличивается количество известных подтипов HLA; необходима тщательная проверка на возможный их вклад в развитие АС.

### ЭПОХА ПОЛНОГЕНОМНОГО ПОИСКА (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES – GWAS)

В начале XX века усовершенствовалась технология генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов, что позволило выявить новые ассоциации с АС. Важную роль в результативности поиска играет размер выборки пациентов для GWAS. С этой целью были созданы международные консорциумы для сбора образцов, например «Тройной консорциум спондилоартритов» (австрало-англо-американский) и Международный консорциум генетики АС [3]. Благодаря данной технологии выявлено не менее 156 вариантов non-MHC, ассоциированных с АС [2, 14].

**ERAP1** участвует в формировании иммунного ответа, локализуется в основном на эндоплазматическом ретикулуме; в ряде клеток человека также существуют формы белка, связанные с внешней поверхностью цитоплазматической мембраны, либо секретирующиеся в межклеточное пространство [15].

Пока достоверно неизвестно, какую патогенную роль играет **ERAP1** в развитии АС. Предложены 2 теории, объясняющие указанную роль. Первая заключается в том, что **ERAP1** расщепляет рецепторы цитокинов на поверхности клеток (ИЛ1R1, ИЛ6Rα, фактор некроза опухоли-RI и др.), тем самым предотвращая сигнализацию внутриклеточного цитокина, однако в дальнейшем она не нашла подтверждения ни в клинике, и в экспериментальных исследованиях на мышах [15, 16].

Вторая теория основывается на функции **ERAP1**, связанной с обрезкой пептидов, обработанных с уменьшением их размера от 13–15 аминокислот до 8–9 аминокислот, оптимальной для представления МНС. Из-за наличия специфических вариантов **ERAP1**, приводящих к синтезу «уникального» пептида, вызывающего аутоиммунный артрит путем рекрутинга аутореактивных CD8-T-клеток и (или) NK-клеток в зону воспаления. В дальнейшем данная гипотеза была подтверждена на трансгенных крысах [9, 15, 17]. **ERAP1** ассоциирован с АС только у HLA-B27 позитивных пациентов [17].

**ERAP2** располагается преимущественно на эндоплазматической сети, выполняя роль обрезания пептидов для представления МНС-I. Существуют два основных гаплотипа **ERAP2**, а гаплотип В – дефицитом [20]. Частота этих гаплотипов почти равна (50%), поэтому 25% населения, гомозиготного с гаплотипом ВВ, не имеют выражения **ERAP2**. Структура **ERAP1** и **ERAP2** схожа на 50%. **ERAP2** существует в гомодимерах или может образовывать гетеродимеры с **ERAP1**. **ERAP1** и **ERAP2** работают совместно в обрезании пептидов, но различаются субстратными особенностями. **ERAP1** в основном предпочтительно обрезает пептиды с N-концевыми гидрофобными аминокислотами, **ERAP2** – положительно заряженные аминокислоты. Подавление одного из них приводит к снижению экспрессии МНС-I на 10%, а при комбинированном подавлении – на 20% [15].

Одновременное ингибирование **ERAP1** и **ERAP2** увеличивает эффективность и вероятность ответа на терапию. На сегодняшний день ингибиторы находятся на стадии разработки [19].

В 2015 г. P. Robinson и соавт. показали наличие ассоциации между АС и **ERAP2** среди пациентов как HLA-B27 позитивных, так и HLA-B27-негативных [20].

Участие в патогенезе ИЛ23/ИЛ17 было доказано при различных спондилоартритах – псориатическом, анкилозирующем и недифференцированном реактивном артрите [21]. Исследования показали повышенный уровень ИЛ23 и ИЛ17 в крови у пациентов с АС, а также высокую концентрацию ИЛ23 в синовиальной жидкости и субхондральном костном мозге по сравнению с показателями в контрольной группе [7, 22].

ИЛ17 – противовоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в развитии воспаления при некоторых аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. К семейству ИЛ23 относят 6 лигандов (от ИЛ17А до ИЛ17F), которые связываются с 5 различными рецепторами: ИЛ17RA, ИЛ17RB, ИЛ17RC, ИЛ17RD и ИЛ17RE. Раньше предполагали, что только подмножество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (сегодня известные как Т-хелперы-17) представляют собой основной источник ИЛ17, но последние исследования показали, что другие клетки также могут повышать уровень ИЛ17 (CD8<sup>+</sup>-цитотоксические лимфоциты, γ-δ-T-лимфоциты, NK-клетки и врожденные лимфоидные клетки), тем самым участвуя в патогенезе аксиальных спондилоартритов [23].

На дифференцировку секретирующих клеток ИЛ17 влияют цитокины ИЛ1β, -6, -23 и TGF-β. Среди данных цитокинов, видимо, ИЛ23 играет ведущую роль, так как стабилизирует и определяет функцию и патогенную способность Т-хелперов-17 [23, 24]. Цитокин ИЛ23 секретируется преимущественно активированными макрофагами, дендритными клетками и осуществляет регуляторную функцию при дифференцировке различных подмножеств секретирующих клеток ИЛ17 [23–26].

Ассоциация аллелей HLA-B с восприимчивостью к КС

Аллель HLA-B	ОШ	Значение p
27:05	62,41	<10•10 <sup>-321</sup>
27:02	43,41	1,07•10 <sup>-122</sup>
27:04	4,58	<0,001
47:01	2,35	2,25•10 <sup>-3</sup>
40:02	1,59	4,65•10 <sup>-3</sup>
13:02	1,43	4,29•10 <sup>-3</sup>
51:01	1,33	2,14•10 <sup>-3</sup>
40:01	1,22	4,93•10 <sup>-3</sup>
07:02	0,82	5,04•10 <sup>-6</sup>
57:01	0,75	5,13•10 <sup>-4</sup>
Остальные аллели		>0,05

*Примечание.* ОШ – отношение шансов.

В 2018 г. Y. Lee и G. Song выяснили, что полиморфизмы rs1004819, rs10489629, rs1343151, rs1495965, rs7517847, rs11465804, rs11209032 гена *IL23R* показали сильную ассоциацию с АС в европейской популяции, но не в азиатской. Кроме того, такую же ассоциацию продемонстрировали с АС полиморфизмы rs2201841 и rs11209026 гена *IL23R* в европейской популяции при отсутствии данных для азиатской, а ассоциация между полиморфизмом rs10889677 гена *IL23R* с АС и для европейской, и для азиатской популяции была отвергнута. Часть полиморфизмов может играть протективную роль при развитии АС – например, замена Arg-Gln rs11209026 гена *IL23R* [24].

Bin Yang и соавт. показали наличие ассоциации АС с полиморфизмами rs6693831, rs1884444 гена *IL23R* и rs2275913 гена *IL17A* для пациентов, относящихся к юго-западной популяции китайцев. При этом первый из 3 перечисленных полиморфизмов ассоциировался с более высоким уровнем С-реактивного белка [27]. В 2016 г. J. Vidal-Castiñeira и соавт. показали, что одиночный нуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs4819554 в промоторной области гена *IL17A* ассоциирован с АС и характеризуется более тяжелым течением заболевания среди испанцев [25].

Ген *IL12B* кодирует провоспалительный цитокин, влияющий на выработку интерферона- $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) и на развитие противовирусного Т-хелперного ответа [26]. Ген *IL12B* – один из наиболее известных генов, влияющих на путь ИЛ23 при развитии АС, стимулирует продуцирование цитокина ИЛ23 путем кодирования ИЛ12p40 (субъединица ИЛ23), он также может принимать участие в стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов. Ген *IL12B* совместно с геном *IL23R* опосредует каскад событий, улучшающих наивную дифференциацию CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в новые клетки, Th17-продуцирующие ИЛ17 [24, 25]. Выявлена ассоциация АС с полиморфизмами rs6871626 Т/С и rs6556416 С/А гена *IL12B* [2, 29]. Рецептор ИЛ6 (ИЛ6R) представляет собой многофункциональный цитокин, который участвует в регуляции иммунного ответа, гемопоэза и острофазных реакций [3, 28]. W. Ruan и соавт. показали, что полиморфизм rs4129267 гена *IL6R* может быть перспективным биомаркером для диагностики и прогноза у пациентов с АС [28].

Ген интерлейкина-18 (ИЛ18) расположен на 11 хромосоме в районе короткого плеча 23.1. Данный ген кодирует провоспалительный цитокин, который усиливает активность естественных клеток-киллеров в клетках селезенки, а также стимулирует выработку IFN $\gamma$  клетками Т-хелперами I типа. Активация дендритных клеток или макрофагов может индуцировать транскрипцию предшественника ИЛ18, но последний также конститутивно присутствует в клетках. После активации NLRP3 про-ИЛ18 обрабатывают каспазой-1 и высвобождают в форме 18 кДа. В связи с тем, что ИЛ12 или ИЛ15 увеличивают экспрессию ИЛ18R $\beta$  на Т-клетках, ИЛ18 индуцирует продуцирование IFN $\gamma$  Т-клетками CD4. В свою очередь, IFN $\gamma$  активирует макрофаги для продуцирования воспалительных цитокинов. ИЛ18 также может активировать макрофаги непосредственно, чтобы индуцировать секрецию хемокина и НК-клеток, чтобы индуцировать секрецию IFN $\gamma$  или стимулировать перфорин и FASL-опосредованную цитотоксичность. В макрофагах взаимодействие FasL с Fas индуцирует обработку каспазой-8 ИЛ18. Альтернативно, в отсутствие ИЛ12 или ИЛ15, ИЛ18 активирует Th2 CD4-лимфоциты для продуцирования ИЛ13 и ИЛ4. ИЛ18 ассоциирован со многими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит (РА),

бронхиальная астма, воспалительные заболевания кишечника [27, 29–31].

I. Manolova и соавт. выявили, что пациенты с АС имели более высокий сыровоточный уровень ИЛ18 в сравнении с больными РА и контрольной группой ( $p=0,002$ ) [31]. Уменьшение экспрессии ИЛ18 приводило к снижению уровня цитокинов ИЛ17 и ФНО, что сопровождалось снижением риска развития АС. J. Sode и соавт. показали, что ОНП rs187238 гена *IL18* ассоциирован с повышенным риском развития АС у датчан [32].

Ген *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, lymphoid) участвует в синтезе лимфоидспецифической тирозинфосфатазы (lymphoid tyrosine phosphatase – LYP), которая играет отрицательную регуляторную роль в сигнальном пути Т-клеток. Существует гипотеза, что избыточная экспрессия *PTPN22* может подавлять трансдукцию сигнала антиген-рецептора Т-клеток (T-cell antigen receptor – TCR), тем самым снижая регуляторную функцию Т-клеток и накопление аутореактивных клеток, поэтому может быть причастен к патогенезу аутоиммунных заболеваний [33].

Q. Meng и соавт. показали, что генотипы СА и СС rs1217406 и ТТ rs1217414 могут увеличивать риск развития АС у китайцев. У пациентов тайваньцев и испанцев с генотипами СС и СС гена *PTPN22* больше риск развития АС, чем при генотипе GG (ОШ=1,39; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,03–1,88), но в американской когорте пациентов подобная ассоциация не обнаружена [34].

Полиморфизм С1858Т (rs2476601) в гене *PTPN22* ассоциирован с РА среди пациентов юго-восточного Ирана, но данная ассоциация не подтверждена в египетской популяции пациентов [35].

Ассоциация полиморфизма rs2476601 гена *PTPN22* с развитием АС остается сомнительной, W. Wang в 2017 г. и соавт. не нашли данную ассоциацию в азиатских популяциях (7 исследований), но подтвердили ее в европейской популяции (1 исследование) [33]. В 2018 г. J. Sode и соавт. подтвердили ассоциацию полиморфизма rs2476601 гена *PTPN22* с АС в Дании [32]. Полученные результаты требуют проверки в других популяциях пациентов с АС.

Ген *CTLA-4* расположен на длинном плече 2 хромосомы в 33 районе (2q33). Он играет роль индуктора внутриклеточных отрицательных сигналов, способствует иммунологической толерантности, гомеостазу и отрицательному контролю иммунных реакций [36, 37]. По данным С.-Н. Huang и соавт. [38], полиморфизм +49А/Г гена *CTLA-4* был ассоциирован с риском развития АС среди тайваньцев. Однако в метаанализе J. Wu и соавт. [37] не выявили подобной ассоциации для пациентов из Великобритании и тайваньцев, но предположили такую возможность для иранских пациентов (в метаанализ было включено 1 исследование из Ирана).

С. Dahmani и соавт. (2017) в ходе исследования среди жителей западного Алжира выявили ассоциацию полиморфизма СТ60 области 3'UTR гена *CTLA-4* с риском развития АС. Ассоциация аллеля СТ60\*G с АС значительно выше у женщин (ОШ=2,10;  $p=0,001$ ) и у пациентов в возрасте до 30 лет (ОШ=2,21;  $p=0,008$ ). Данный полиморфизм ассоциирован как у HLA-B27-положительных, так и у HLA-B27-негативных пациентов [36].

В 2017 г. И.А. Гусева и соавт. опубликовали результаты 4-летнего наблюдения пациентов с РА, в котором показали, что полиморфизм гена *CTLA-4* (+49А>G) может быть потенциальным предиктором раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [39]. Дальнейшее из-

учение роли полиморфизмов гена *CTLA-4* в АС целесообразно для уточнения его как предиктора развития АС и назначения ГИБП.

**Ген tumor necrosis factor (TNF)** участвует в синтезе многофункционального провоспалительного цитокина, который преимущественно секретируется макрофагами. Цитокин принимает участие в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, липидный обмен и коагуляцию. Он ассоциирован с резистентностью к инсулину, различными аутоиммунными заболеваниями (РА, псориатический артрит и АС) и злокачественными новообразованиями. У пациентов с АС отмечен повышенный уровень TNF как в крови, так и в синовиальной жидкости. Обнаружено также положительное влияние ингибирования TNF на течение АС, что подтверждает важную роль цитокина в патогенезе [40]. Подтверждена ассоциация между ОНП rs1800629, rs361525, rs1799964, rs1800630, rs769178 с повышенным риском развития АС [41].

С появлением технологии, позволяющей проводить полногеномные поиски, произошел прорыв в понимании патогенеза АС. За годы исследований было выявлено более 150 генетических локусов, влияющих на развитие АС, но это позволяет объяснить <30% случаев наследования АС. Стало возможным выявление новых терапевтических целей, например, направленных на цитокины ИЛ12 и ИЛ23 и др. [2, 3]. Тем не менее диагностика АС затруднена вследствие клинического и возрастного разнообразия дебюта заболевания, что сопряжено с задержкой в постановке диагноза в среднем на 8 лет. Разработка новых гипотез и поиск новых генов-кандидатов, причастных к развитию АС, будут способствовать лучшему пониманию патогенеза и появлению новых терапевтических целей и методов диагностики.

\* \* \*  
Конфликт интересов отсутствует.

## Литература/Reference

1. Li Z., Haynes K., Pennisi D. et al. Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis // *Genes and Immunity*. – 2017; 18 (3): 135–43. DOI: 10.1038/gene.2017.11.
2. Ranganathan V., Gracey E., Brown M. et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017; 13 (6): 359–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56.
3. Brown M., Kenna T., Wordsworth B. Genetics of ankylosing spondylitis – insights into pathogenesis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015; 12 (2): 81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133.
4. Ranganathan V., Gracey E., Brown M. et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2017; 13 (6): 359–67. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.56.
5. Hanson A., Brown M. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2017; 43 (3): 401–14. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.006.
6. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B\*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene*. – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
7. Colbert R., Tran T., Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis // *Mol. Immunol.* – 2014; 57 (1): 44–51. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.07.013.
8. Dashti N., Mahmoudi M., Aslani S. et al. HLA-B\*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Gene*. – 2018; 670: 15–21. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.092.
9. Schittenhelm R., Sian T., Wilmann P. et al. Revisiting the Arthritogenic Peptide Theory: Quantitative Not Qualitative Changes in the Peptide Repertoire of HLA-B27 Allotypes // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015; 67 (3): 702–13. DOI: 10.1002/art.38963.

10. Lin H., Gong Y.-Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Rheumatol. Int.* – 2017; 37 (8): 1267–80. DOI: 10.1007/s00296-017-3741-2.
11. Cortes A., Pulit S., Leo P. et al. Major histocompatibility complex associations of ankylosing spondylitis are complex and involve further epistasis with ERAP1 // *Nature Communications*. – 2015; 6 (1): 3–11. DOI: 10.1038/ncomms8146.
12. Li H., Li Q., Ji C. et al. Ankylosing Spondylitis Patients with HLA-B\*2704 have More Uveitis than Patients with HLA-B\*2705 in a North Chinese Population // *Ocular Immunol. Inflamm.* – 2016; 26 (1): 65–9. DOI: 10.1080/09273948.2016.1188967.
13. Chen L., Shi H., Yuan J. et al. Position 97 of HLA-B, a residue implicated in pathogenesis of ankylosing spondylitis, plays a key role in cell surface free heavy chain expression // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016; 76 (3): 593–601. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209512.
14. Li Z., Brown M. Progress of genome-wide association studies of ankylosing spondylitis. // *Clin. Transl. Immunol.* – 2017; 6 (12): e163. DOI: 10.1038/cti.2017.49.
15. Kenna T., Robinson P., Haroon N. Endoplasmic reticulum aminopeptidases in the pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Rheumatology*. – 2015; 54 (9): 1549–56. DOI: 10.1093/rheumatology/kev218.
16. Meng Q., Zhang X., Liu X. et al. Association of PTPN22 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility // *Int. J. Clin. Experim. Pathol.* – 2015; 8 (1): 933–7.
17. Lee Y., Song G. Associations between ERAP1 polymorphisms and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* – 2016; 35 (8): 2009–15. DOI: 10.1007/s10067-016-3287-9.
18. Martin-Esteban A., Sanz-Bravo A., Guasp P. et al. Separate effects of the ankylosing spondylitis associated ERAP1 and ERAP2 aminopeptidases determine the influence of their combined phenotype on the HLA-B\*27 peptide // *J. Autoimmun.* – 2017; 79 (4): 28–38. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.12.008.
19. Andrés A., Dennis M., Kretzschmar W. et al. Balancing selection maintains a form of ERAP2 that undergoes nonsense-mediated decay and affects antigen presentation // *PLoS Genet.* – 2010; 6 (10): e1001157. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001157.
20. Robinson P., Costello M., Leo P. et al. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015; 74 (8): 1627–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207416.
21. Raychaudhuri S., Raychaudhuri S. IL-23/IL-17 axis in spondyloarthritis-bench to bedside // *Clin. Rheumatol.* – 2016; 35 (6): 1437–41. DOI: 10.1007/s10067-016-3263-4.
22. Cortes A., Hadler J., Pointon J. et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci // *Nat. Gen.* – 2013; 45: 730–8.
23. Ghoreschi K., Laurence A., Yang X. et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signaling // *Nature*. – 2010; 467: 967–71. DOI: 10.1038/nature09447.
24. Lee Y., Song G. Associations between interleukin-23R polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: an updated meta-analysis // *Zeitschrift für Rheumatologie*. – 2018; 78 (3): 272–80. DOI: 10.1007/s00393-018-0472-z.
25. Vidal-Castñeira J., López-Vázquez A., Díaz-Peña R. et al. A Single Nucleotide Polymorphism in the IL17ra Promoter Is Associated with Functional Severity of Ankylosing Spondylitis // *Public Library of Science*. – 2016; 11 (7): e0158905. DOI: 10.1371/journal.pone.0158905.
26. Zhang L., Fan D., Liu L. et al. Association Study of IL-12B Polymorphisms Susceptibility with Ankylosing Spondylitis in Mainland Han Population // *Public Library of Science*. – 2015; 10 (6): e0130982. DOI: 10.1371/journal.pone.0130982.
27. Yang B., Xu Y., Liu X. et al. IL-23R and IL-17A polymorphisms correlate with susceptibility of ankylosing spondylitis in a Southwest Chinese population // *Oncotarget*. – 2017; 8 (41): 70310–6. DOI: 10.18632/oncotarget.20319.
28. Ruan W., Xie J., Jin Q. et al. The Diagnostic and Prognostic Role of Interleukin 12B and Interleukin 6R Gene Polymorphism in Patients With Ankylosing Spondylitis // *J. Clin. Rheumatol.* – 2017; 24 (1): 18–24. DOI: 10.1097/rhu.0000000000000610.
29. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis // *Immunol. Rev.* – 2017; 281 (1): 138–53. DOI: 10.1111/imr.12616.
30. Manolova I., Ivanova M., Boyadzhieva V. et al. Elevated serum levels of IL-18 in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Rvematologija (Bulgaria)*. – 2013; 21 (2): 35–41.

31. Ivanova M., Manolova I., Goycheva P. et al. Serum cytokines (TNF-alpha and IL-18) in ankylosing spondylitis in relation to disease activity // *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences: sciences mathématiques et naturelles.* – 2014; 67 (4): 593–602.

32. Sode J., Bank S., Vogel U. et al. Genetically determined high activities of the TNF-alpha, IL23/IL17, and NFkB pathways were associated with increased risk of ankylosing spondylitis. // *BMC Med. Genet.* – 2018; 19 (1): 165. DOI: 10.1186/s12881-018-0680-z.

33. Wang W., Liu Y., Ma X. et al. Association Between Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 (PTPN22) Polymorphisms and Risk of Ankylosing Spondylitis: A Meta-analysis // *Med. Sci. Monit.* – 2017; 23: 2619–24. DOI: 10.12659/MSM.901083.

34. Meng Q., Zhang X., Liu X. et al. Association of PTPN22 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility // *Int. J. Clin. Exper. Pathol.* – 2015; 8 (1): 933–7.

35. El-Lebedy D., Raslan H., Ibrahim A. et al. Association of STAT4 rs7574865 and PTPN22 rs2476601 polymorphisms with rheumatoid arthritis and non-systemically reacting antibodies in Egyptian patients // *Clin Rheumatol.* – 2017; 36 (9): 1981–7. DOI: 10.1007/s10067-017-3632-7.

36. Dahmani C., Benzaoui A., Amroun H. et al. Association of the HLA-B27 antigen and the CTLA4 gene CT60/rs3087243 polymorphism with ankylosing spondylitis in Algerian population: A case-control study // *Int. J. Immunogen.* – 2018; 45 (3): 109–17. DOI: 10.1111/iji.12369.

37. Wu J., Zhang L., Zhou Y. The association between CTLA-4 (+49 A/G) polymorphism and susceptibility to ankylosing spondylitis: a meta-analysis // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015; 19 (12): 1237–43. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12705>.

38. Huang C.-H., Wei J., Chen C.-C. et al. Associations of the PTPN22 and CTLA-4 genetic polymorphisms with Taiwanese ankylosing spondylitis // *Rheumatol. Int.* – 2014; 34 (5): 683–91. DOI: 10.1007/s00296-013-2894-x.

39. Гусева И.А., Лучихина Е.Л., Абрамов Д.Д. и др. Полиморфизм гена CTLA-4 (+49A>G) – предиктор раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов у больных ранним ревматоидным артритом, не отвечающих на терапию метотрексатом. Молекулярная диагностика, 2017. Сб. тр. IX Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием. 2017, 526–7 [Guseva I.A., Luchikhina E.L., Abramov D.D. et al. Polimorfizm gena CTLA-4 (+49A>G) – prediktor rannego naznacheniya genno- inzhenernykh biologicheskikh preparatov u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom, ne otvechayushchikh na terapiyu metotretksatom. Molekulyarnaya diagnostika, 2017. Sb. Tr. IX Vseross. nauchno-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. 2017; 526–7 (in Russ.)].

40. Ntusi N., Francis J., Sever E. et al. Anti-TNF modulation reduces myocardial inflammation and improves cardiovascular function in systemic rheumatic diseases // *Int. J. Cardiol.* – 2018; 270: 253–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.06.099.

41. Hu N., Cui Y., Yang Q. et al. Association of polymorphisms in TNF and GRN genes with ankylosing spondylitis in a Chinese Han population // *Rheumatol. Int.* – 2018; 38 (3): 481–7. DOI: 10.1007/s00296-017-3899-7.

#### ANKYLOSING SPONDYLITIS: GENETIC ASPECTS

**V. Mordovsky**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **E. Kapustina**<sup>1,2</sup>, Candidate of Medical Sciences; **A. Chernova**<sup>1,2</sup>, MD; **S. Nikulina**<sup>1</sup>, MD; **N. Aksyutina**<sup>1</sup>, MD; **T. Potupchik**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup>Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics MAGI Russia, Krasnoyarsk

*The paper presents a review of the literature on ankylosing spondylitis (AS), a chronic inflammatory autoimmune disease predominantly involving the axial skeleton. Since the beginning of the era of the genome-wide association studies (GWAS), more than 150 loci associated with AS have been identified, but this can explain no more than 30% of inheritance cases. The review attempts to identify the role of the presented genes in the development of AS. To continue investigations in the above direction will be able to create prerequisites for the emergence of new goals for targeted therapy.*

**Key words:** genetics, ankylosing spondylitis, HLA-B27, TNF, ERAP1, single nucleotide polymorphism, genetics.

**For citation:** Mordovsky V., Kapustina E., Chernova A. et al. Ankylosing spondylitis: genetic aspects // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 71–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-19>

## Многоцентровая клиническая оценка эффективности гидроактивных раневых повязок\*

**H. Hodgson**<sup>1</sup>, **D. Davidson**<sup>2</sup>, **A. Duncan**<sup>3</sup>, **J. Guthrie**<sup>1</sup>, **E. Henderson**<sup>5</sup>, **M. Macdiarmid**<sup>3</sup>, **K. McGown**<sup>3</sup>, **V. Pollard**<sup>2</sup>, **R. Potter**<sup>4</sup>, **A. Rodgers**<sup>6</sup>, **A. Wilson**<sup>7</sup>, **J. Horner**<sup>1</sup>, **M. Doran**<sup>1</sup>, **S. Simm**<sup>8</sup>, **R. Taylor**<sup>9</sup>, **A. Rogers**<sup>9</sup>, **M. Rippon**<sup>10</sup>, **M. Colgrave**<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Общество специалистов по обеспечению регенерации тканей (ОРТ), Глазго, Шотландия, Великобритания

<sup>2</sup>Королевский госпиталь Инверклид, Гринок, Шотландия, Великобритания

<sup>3</sup>Университетский госпиталь королевы Елизаветы, Глазго, Шотландия, Великобритания

<sup>4</sup>Медсестры-специалисты по ОРТ (Общество специалистов по ОРТ), Глазго, Шотландия, Великобритания

<sup>5</sup>Королевский лазарет Глазго, Шотландия, Великобритания

<sup>6</sup>Королевская детская больница, Глазго, Шотландия, Великобритания

<sup>7</sup>Королевский госпиталь Александры, Пейсли, Шотландия, Великобритания

<sup>8</sup>Пауль Хартманн, Хейвуд, Ланкшир, Великобритания

<sup>9</sup>Флинтшир, Северный Уэльс, Великобритания

<sup>10</sup>Университет Хаддерсфилда, Квинсгейт, Хаддерсфилд, Великобритания

<sup>11</sup>Специалист по молекулярным клеточным исследованиям, Линкольн, Великобритания

**E-mail:** Heather.Hodgson@ggc.scot.nhs.uk

*Оценивается эффективность гидроактивных раневых повязок при осуществлении дебридмента и подготовке некротически измененного раневого ложа острых и хронических ран.*

**Ключевые слова:** дебридмент, раневые некрозы, HydroClean plus / Гидро-Клин плюс, гидроактивная раневая повязка, струн.

Недавнее исследование J. Guest и др. [1] продемонстрировало, что общие затраты Великобритании, связанные с лечением ран в 2012–2013 гг., составили 4,5–5,1 млрд фунтов стерлингов, при этом 2/3 затрат приходится на этап амбулаторной помощи, остальные затраты – на вторичную медицинскую помощь. Существенное препятствие при лечении ран – развитие омертвевшей ткани, которое может сильно отсрочить заживление [2, 3]. Удаление омертвевшей ткани (дебридмент) необходимо для заживления ран [4–6]. Дебридмент обеспечивает подготовку раневого ложа, изменяя его таким образом, чтобы улучшить его реакцию на заживляющую среду, обеспечиваемую современными инновационными средствами ухода за ранами. Считается, что путем эффективного дебридмента, время, затрачиваемое на закрытие ран, может быть сокращено [8, 9]. Дебридмент играет роль в контроле уровня микробной обсемененности

\*Статья публикуется в сокращенном виде. Полная версия опубликована в журнале «Journal of Wound Care», №11, 2017 (Hodgson H., Davidson D., Duncan A. et al. A multicentre, clinical evaluation of a hydro-responsive wound dressing: the Glasgow experience // *Journal of Wound Care.* – 2017; 26 (11): 642–50. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.11.642>).

и формировании бактериальных биопленок [10, 11], обеспечивая здоровое раневое ложе и стимулируя повторную эпителизацию [12]. Он считается неотъемлемой частью лечения хронических ран [13].

Имеются клинические доказательства пользы дебридмента для обеспечения заживления ран [14]. Недавнее когортное исследование большого числа пациентов (n=312 744) с различными (преимущественно хроническими) ранами показало, что более частый дебридмент приводит в среднем к более скорому заживлению [15]. Положительные результаты использования дебридмента способствовали тому, что он стал неотъемлемой частью клинических руководств и основным принципом лечения ран [5, 13, 16].

Доступны различные методы дебридмента: хирургический / острый, аутолитический, ферментный, биологический и механический [13]. Выбор конкретного метода происходит с учетом множества критериев, включая общее состояние пациента, состояние раны, навыки клинициста и доступность ресурсов [5, 17, 18].

При удалении омертвевшей ткани аутолитическим методом используют естественные процессы ферментативного очищения раны. Метод реализуется с помощью современных раневых повязок, обеспечивающих влажную раневую среду [19]. Метод считается безопасным, безболезненным и экономически выгодным [19].

Целью данного исследования явилась клиническая оценка эффективности гидроактивной раневой повязки (ГАРП, ГидроКлин плюс / HydroClean plus), которая очищает, обрабатывает рану, устраняет струп и абсорбирует раневую экссудат, обеспечивая, таким образом, быстрый и эффективный аутолитический раневой дебридмент [3].

ГАРП представляет собой мягкую, комфортную подушечку, основу которой составляет гидроактивная часть – матрица из частиц суперабсорбирующего полиакрилата (САП), содержащего раствор Рингера, что обеспечивает длительный эффект промывания и абсорбции, необходимый для поддержания эффективной подготовки раневого ложа [3]. Предварительная активация САП раствором Рингера дает возможность быстро и эффективно очистить раневое ложе [20–22].

Первичной целью исследования было оценить клиническую эффективность пролонгированной формы ГАРП в подготовке раневого ложа, т.е. в очищении раны от некротической ткани и (или) фибринозного налета, образовании грануляционной ткани и в прогрессе заживления у пациентов с различными типами ран.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Одобрение этического комитета.** Перед включением в исследование всех пациентов просили подписать форму информированного согласия. Протокол исследования, информация для пациента и форма согласия были одобрены Независимым комитетом по этике. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и применимыми регуляторными требованиями. Пациентов идентифицировали только по их порядковым номерам.

**Структура исследования.** Исследование было разработано как открытое несравнительное многоцентровое. В него были включены стационарные и амбулаторные пациенты. Для оценки клинической эффективности ГАРП в подготовке раневого ложа в каждой временной целевой точке фиксировали субъективную оценку процента омертвевшей ткани и ее последующего удаления, а также развитие грануляции/эпителиальной ткани. Вторичные задачи: оценка интенсивности

боли с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) как при смене повязки, так и в период между перевязками; определение изменения размера раны и стадии заживления; контроль экссудата, оцениваемый в соответствии с состоянием кожи вокруг раны (табл. 1). Параметры оценивались в сравнении с исходными.

**Пациенты.** Критерии включения и исключения в исследование указаны в табл. 2. Пациенты поступили из регионов Глазго и Клайд и были выбраны клиническим(и) исследователем(ями) исходя из необходимости дебридмента. Участие пациентов в исследовании было добровольным; им требовалось заполнить форму согласия пациента на включение в исследование, позволяющую дальнейшее использование этих данных в образовательных или коммерческих целях. Любой пациент имел право отказаться от включения в исследование.

Таблица 1

#### Параметры оценки ран и описание техники измерения

Параметр	Описание оцениваемых параметров и техник измерения
Размер раны	Длина и ширина
Внешний вид раневого ложа, %	Повторная эпителизация, грануляция, некроз, струп
Состояние кожи вокруг раны	Здоровая, экзематозная, эксkoriрированная, сухая, воспаленная, мацерированная, гипергидратированная
Степень микробной обсемененности	Клинически инфицирована, критически колонизирована
Степень раневого экссудата	Высокая, умеренная, низкая
Необходимость дебридмента	Да или нет
Интенсивность боли	По ВАШ
Нежелательные события	Отмечались состояния раны (воспаление, инфекция); существенное ухудшение состояния окружающей кожи (воспаление; инфекция; существенное ухудшение состояния; экзема; рожистое воспаление; эрозия; раздражение; мацерация; образование волдырей; изъязвление) или любые другие нежелательные эффекты, которые могут быть вредными для пациента

Таблица 2

#### Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет	Аллергия/гиперчувствительность к любому из компонентов повязки
Необходимость удаления омертвевшей ткани как часть плановой схемы лечения	Пациенты, у которых возможны проблемы с соблюдением протокола
Подписанная форма согласия	Пациенты с тяжелой фоновой болезнью (болезнями), которая, по мнению исследователя, может помешать лечению

**Процедура испытания и оценка повязки.** Лечение происходило в соответствии с локальным клиническим планом и оценивалось на протяжении 2 нед или минимально при 4 сменах повязки (в некоторых случаях данные собирали после установленного оценочного периода и включали в анализ). Все повязки применялись в соответствии с инструкциями производителя. Раны оценивали исходно, а затем – при последующих сменах повязок в соответствии с клиническими требованиями.

На исходном этапе собирали следующую информацию: характеристика пациента; состояние раны (раневого ложе, состояние кожи вокруг раны, уровень экссудации). Регистрировались также предыдущее лечение раны, медикаментозное и хирургическое лечение, сопутствующие лекарственные препараты, включая антибиотики.

При каждой смене повязки оценивали состояние раны, что регистрировалось в оценочных формах, разработанных для исследования. При удалении повязки производилось фотографирование раны для контроля и регистрации ее состояния. На исходном уровне и в каждой целевой точке мнения исследователей о повязке фиксировались в форме индивидуальной оценки.

Регистрировались также мнения пациентов, и к концу каждой оценки составлялась итоговая оценочная форма, определяющая достижение клинических целей и представляющая собой общую оценку эффективности повязки с точки зрения, как пациента, так и клинициста.

**Статистические методы.** Все статистические анализы производились на субъектах, в отношении пациентов, завершивших исследование. Были проведены только описательные статистические анализы релевантных данных, включая среднее значение, стандартные отклонения (SD) или тенденции (при необходимости).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В общей сложности в данный анализ были включены результаты лечения 100 пациентов со 111 ранами и 544 оценочные временные точки. В исследование были включены 43 мужчины (средний возраст – 68,3±15,5 года) и 57 женщин (средний возраст – 71,3±15,7 года). Исследовали множество типов ран, но в большинстве своем это были пролежневые язвы – ПЯ (табл. 3). Перед включением в исследование использовали разные раневые повязки. В среднем повязки меняли 1 раз за 2,71 сут (стандартное отклонение – 0,66), а общее число используемых ГАРП составило 544.

**Дебридмент.** Частота некроза/струпа (омертвевшая ткань) в раневом ложе исходно была существенной со средним общим покрытием раны омертвевшей тканью 85,5% (рис. 1). После лечения с помощью ГАРП отмечено уменьшение доли омертвевшей ткани от ее среднего общего количества на 26,3%, общее уменьшение – около 60%; при этом многие раны характеризовались полным удалением омертвевшей ткани. Зафиксировано соответствующее увеличение грануляционной ткани с 11,95 до 33,7% в пределах раневого ложа, что соответствовало заживлению. В общем отмечена такая последовательность переходных состояний раневого процесса: от некротической ткани, струпа и чистой грануляционной ткани до заживления/повторной эпителизации и раневой контракции.

**Состояние раны.** Изменение площади раны рассчитывалось по сравнению с исходными данными у каждого пациента (площадь раны на исходном уровне принималась за 1). На рис. 2 показано общее уменьшение площади раны до 50% от

исходной. Исходя из тенденций прогнозирования траектории заживления, закрытия раны можно было ожидать приблизительно через 50 дней после начала лечения с помощью ГАРП.

**Состояние кожи вокруг раны.** Состояние кожи вокруг раны у пациентов различалось. У 48 (43,2%) больных оно улучшилось; у 41 (36,9%) осталось прежним; у 12 (10,8%) зарегистрировано ухудшение состояния перифокальной кожи. Полные данные не были доступны у 9 (8,1%) пациентов (они либо не были собраны, либо имелась только единственная оценка).

**Боль.** Интенсивности боли была в общем низкой как перед сменой повязки, так и после нее; в течение всего периода наблюдения 76,1% пациентов вовсе не испытывали боли. Тем не менее около 50% пациентов, испытывавших боль,

Таблица 3

Типы ран	
Рана	Число ран
ПЯ	43
Волдырь	4
Травматическая рана	7
Ожог	7
Хирургическая рана	12
Злокачественное новообразование	1
Язва	9
Повреждение в результате воздействия влаги	3
Артериальная язва	2
Диабетическая язва	5
Пиодермия	2
Язва смешанной этиологии	2
Абсцесс	2
Целлюлит	1
Гематома	1
Этиология неизвестна	10



**Рис. 1.** Оценка состояния раневого ложа, демонстрирующая изменения уровней некротической и грануляционной ткани на протяжении периода наблюдения

сообщили о существенном улучшении (как правило, у этих пациентов в начале исследования были более высокие баллы по ВАШ); интенсивность боли оставалась прежней (низкой) у 40% пациентов (сначала были низкие баллы по ВАШ, а затем они поддерживались). У 12% пациентов интенсивность боли повысилась, а у 48% не изменилась.

**Клинические признаки инфекции.** Оценке были подвергнуты 22 раны; в этих случаях наблюдались клинические признаки инфекции в начале оценочного периода. К концу исследования 13 (59,1%) этих ран не продемонстрировали признаков инфекции.

**Результаты итоговой оценки.** На вопрос, была ли достигнута клиническая цель очищения раневого ложа от омертвевшей ткани (часть процесса итоговой оценки в конце исследования), >90% клиницистов ответили положительно. В частности, когда клиницистам был задан вопрос, эффективно ли контролировала повязка экссудат, большинство

дали положительный ответ; >80% отметили, что не было протекания жидкости. Хороший контроль экссудата был отражен в оценке клиницистами состояния окружающей ткани (оценки: «хорошее» или «отличное»). К тому же большинство клиницистов оценили соответствие повязки ране, легкость ее удаления и способность повязки оставаться на месте на «хорошо» или «отлично».

Положительный отзыв клиницистов был поддержан комментариями пациентов.

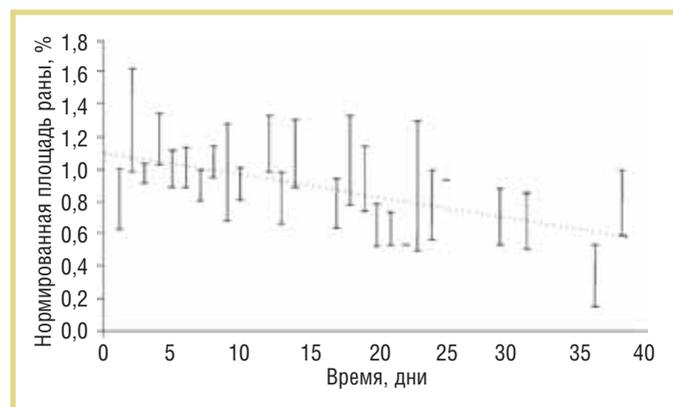
Приведем клинические примеры.

**ПРИМЕР №1**

*Пациентка, 72 лет, с ПЯ крестцовой области, при лечении которой использовалась ГАРП; переход состояния тканей раны от некроза до грануляционной ткани.*

*Рана на 100% покрыта черной некротической тканью, а кожа вокруг раны характеризовалась покраснением (рис. 3, а).*

*Экссудация была низкой, клинические признаки инфицирования отсутствовали. ГАРП накладывалась и фиксировалась с использованием раневой адгезивной пленки, повязка менялась каждые 3 сут. За 8 дней применения ГАРП черный некроз был удален из раны, остался слой желтого струпа, отделяющегося от здоровых краев раны. Видна визуально здоровая грануляционная ткань (см. рис. 3, б). Лечение с использованием ГАРП сопровождалось уменьшением объема струпа. Зафиксировано соответствующее увеличение объема грануляционной ткани; острый дебридмент уже не требовался на 14-е сутки лечения (см. рис. 3, в). Пациентка сообщила, что ношение повязки было комфортным, а исследователь отметил, что повязка способствовала быстрому отторжению некротической ткани от здоровых краев, что обеспечило возможность раннего острого дебридмента.*



**Рис. 2.** Изменение нормированного среднего показателя площади раны на протяжении оценочного периода



**Рис. 3.** 72-летняя пациентка с пролежнем крестцовой области: а – при поступлении; б – через 8 дней; в – через 14 дней после начала лечения



**Рис. 4.** 84-летняя женщина, перенесшая травму голени с последующим формированием гематомы: а – при поступлении; б – через 10 дней

**ПРИМЕР №2.**

*Пациентка, 84 лет, перенесла травму голени, осложнившуюся формированием гематомы. Дебридмент был начат с помощью других вариантов повязок, однако оказался неудачным. Возникли сложности с удалением некротического струпа (рис. 4, а). Боль и дискомфорт, испытываемые пациенткой также играли роль в ограничении вариантов лечения. ГАРП применялись на ране с последующей фиксацией бинтами для сохранения должного положения раневой подушечки.*

*В течение 10 сут применения ГАРП некротический струп был успешно удален (см. рис. 4, б). Пациентка сообщила об улучшении качества жизни (КЖ), отмечая, что повязка была комфортной; проблема боли отсутствовала.*

После лечения с применением ГАРП наблюдалось уменьшение количества некротической ткани,

а когда вся омертвевшая ткань не могла быть удалена, оставшаяся ткань размягчалась и отделялась от подлежащих тканей раневого ложа, легко и безболезненно удалялась посредством минимального хирургического дебридмента.

Результаты исследования показали также ощутимые преимущества дебридмента при ПЯ, которые составили большой процент наблюдаемых ран (пролежни III стадии или неклассифицируемые по глубине). Клиническая практика рекомендует удаление некротической ткани или струпа, как для стимуляции заживления, так и для облегчения оценки глубины и стадии заживления раны [23]. Данное исследование поддерживает использование ГАРП для дебридмента ПЯ, так как эффективное удаление некроза помогает клиницисту легче и быстрее оценить рану (определение стадии ПЯ важно для лечения).

Таким образом, наши данные поддерживают использование аутолитического дебридмента для подготовки раневого ложа и обеспечения прогресса заживления как части клинической схемы лечения. Более того, результаты исследования показывают, что ГАРП — хороший вариант лечения ран, при которых требуется быстрый дебридмент.

Мы наблюдали уменьшение площади раны, достигающее 50% от исходной. Этот результат согласуется с данными других клинических испытаний, согласно которым повязки, которые осуществляют аутолитический дебридмент, обеспечивают уменьшение размера раны [24–28].

Более 50% ран — хронические (давностью >4 нед) [29], и в 92% случаев после начала лечения ГАРП интенсивность раневого процесса снижалась.

Боль в ране и боль при смене повязок существенно влияют на КЖ пациента [30–32] и усугубляют их психосоци-

альные проблемы [33]. В ряде исследований, описывающих благотворные эффекты раневых повязок, способствующих аутолитическому дебридменту, сообщалось о снижении боли, вызванной раной [24, 25, 28, 34]. При опросе пациентов об изменениях раны в ходе наблюдения большая их часть сообщила об уменьшении боли, вследствие чего некоторые больные стремились продолжить лечение ран с помощью ГАРП на протяжении >2 нед (4 смены повязок) против срока, указанного в протоколе.

Омертвевшая ткань является очагом для бактериального роста и потенциального инфицирования [35] и как следствие — развития раневой инфекции: раны могут дольше заживать [36–38]. Ускоренный раневой дебридмент с помощью ГАРП, по-видимому, снижает бионагрузку путем удаления очага инфекции, включая биопленку [39], и ускоряет течение раневого процесса. Помимо этого, скорость дебридмента связана со снижением частоты инфицирования, а инфицирование, как доказано, увеличивает длительность последующего наблюдения [40]. Полученные нами данные демонстрируют, что применение ГАРП снижает число ран, проявляющих клинические признаки инфицирования.

Более того, данные исследования указывают на то, что использование ГАРП связано с потенциальной экономией средств. Хотя затраты на раневые повязки могут формировать значительную часть фактической стоимости лечения [41, 42], ГАРП способны снизить частоту перевязок и сократить время до наступления заживления, что приведет к существенному снижению затрат [13]. Дополнительный аргумент в пользу экономической эффективности ГАРП — недавнее исследование серии из 20 случаев лечения пациентов с различными острыми и хроническими ранами,

## ГидроТерапия —

двухэтапная инновационная технология  
терапии хронических ран во влажной среде





1-ый шаг: HydroClean® plus

Абсорбирующая повязка с оптимальными для заживления ран свойствами.

На стадиях воспаления и грануляции.



2-ой шаг: HydroTac®

Губчатая абсорбирующая повязка с гидрогелевым покрытием.

На стадиях грануляции и эпителизации.

Телефон горячей линии: 8 800 505 12 12  
[www.hartmann.info](http://www.hartmann.info)

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

у которых с целью дебрідмента применяли ГАРП. Результаты исследования показали существенную экономию средств по сравнению с затратами в случае практики стандартного дебрідмента [22]. Эти данные актуальны для клинического лечения острых и хронических ран, так как получены на разнородной популяции, идентифицированной, как подлежащей раневому дебрідменту в качестве метода планового лечения. Рассмотренная в исследовании популяция пациентов отражает характеристики больных, обычно получающих лечение в центрах лечения ран, а проведенные исследования позволяют оценить примененную терапию, как используемую при сложных клинических проблемах в условиях реальной жизни [43].

Наше наблюдательное исследование сообщает о положительных результатах лечения 100 пациентов со 111 ранами, у которых применялись ГАРП в качестве средства аутолитического дебрідмента при широком спектре острых и хронических ран. Исследование продемонстрировало эффективный, быстрый и безболезненный дебрідмент ран в течение всего периода наблюдения и соответствующее увеличение здоровой грануляционной ткани. Наблюдалось также уменьшение площади ран. Это соответствовало тому факту, что у значительной части пациентов наблюдался переход раны из состояния раневой стагнации в состояние заживления. Отмечено также уменьшение числа пациентов с клиническими признаками инфекции, что также способствовало заживлению.

\* \* \*

*Исследование проведено при поддержке Пауль Хартманн Лтд. (Paul Hartmann Ltd.).*

**Ограничения:** наблюдательный характер исследования предусматривает субъективный анализ в форме отдельных докладов. В исследовании отсутствовали рандомизация и группа сравнения.

## Литература/Reference

1. Guest J., Ayoub N., McIlwraith T. et al. Health economic burden that wounds impose on the National Health Service in the UK // *BMJ Open* 2015; 5 (12):e009283. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009283>.
2. Swanson T., Grothier L., Schultz G. Wound infection made easy. *Wounds International*. URL: <https://tinyurl.com/m7t4mrg> (accessed 18 October 2017).
3. Ousey K., Rogers A., Rippon M. HydroClean plus: a new perspective to wound cleansing and debridement // *Wounds UK*. – 2016; 12 (1): 94–104.
4. Robson M., Steed D., Franz M. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories // *Curr. Probl. Surg.* – 2001; 38 (2): 72–140. <https://doi.org/10.1067/msg.2001.111167>.
5. Schultz G., Sibbald R., Falanga V. et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management // *Wound Repair Regen.* – 2003; 11 (Suppl. 1): S1–S28. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x>.
6. Falanga V., Saap L., Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds // *Dermatol. Ther.* – 2006; 19 (6): 383–90. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00096.x>.
7. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process // *Br. J. Nurs.* – 2017; 26 (12): S24–S31. <https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.12.S24>.
8. Steed D. Debridement // *Am. J. Surg.* – 2004; 187 (5A): S71–S74. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00307-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00307-6).
9. Panuncialman J., Falanga V. The science of wound bed preparation // *Surg. Clin. North Am.* – 2009; 89 (3): 611–26. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.03.009>.
10. Sibbald R., Woo K., Ayello E. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES // *Adv. Skin Wound Care.* – 2006; 19 (8): 447–61.
11. Snyder R., Bohn G., Hanft J. et al. Wound biofilm: current perspectives and strategies on biofilm disruption and treatments // *Wounds.* – 2017; 29 (6, Suppl.): S1–S17.

12. Anderson I. Debridement methods in wound care // *Nurs. Stand.* – 2006; 20 (24): 65–70. <https://doi.org/10.7748/ns2006.02.20.24.65.c4077>.
13. Strohal R., Dissemond J., Jordan O'Brien J. et al. An updated overview and clarification of the principle role of debridement // *J. Wound Care.* – 2013; 22 (Suppl. 1): S1–S49. <https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.Sup1.S1>.
14. Nazarko L. Advances in wound debridement techniques // *Br. J. Community Nurs.* – 2015; Suppl Community Wound Care: S6–S8. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2015.20.Sup6.S6>.
15. Wilcox J., Carter M., Covington S. Frequency of debridements and time to heal: a retrospective cohort study of 312744 wounds // *JAMA Dermatol.* – 2013; 149 (9): 1050–8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.4960>.
16. Sibbald R., Williamson D., Orsted H. et al. Preparing the wound bed: debridement, bacterial balance, and moisture balance // *Ostomy Wound Manage.* – 2000; 46 (11): 14–35.
17. Gray D., Acton C., Chadwick P. et al. Consensus guidance for the use of debridement techniques in the UK // *Wounds UK.* – 2011; 7 (1): 77–84.
18. Vowden K., Vowden P. Debridement made easy // *Wounds UK.* – 2011; 7 (4): 1–4.
19. Atkin L., Rippon M. Autolysis: mechanisms of action in the removal of devitalised tissue // *Br. J. Nurs.* – 2016; 25 (20): S40–S47. <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.20.S40>.
20. Konig M., Vanscheidt W., Augustin M. et al. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial // *J. Wound Care.* – 2005; 14 (7): 320–3. <https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.7.26813>.
21. Humbert P., Favre B., Veran Y. et al. Protease-modulating polyacrylate-based hydrogel stimulates wound bed preparation in venous leg ulcers: a randomized controlled trial // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014; 28 (12): 1742–50. <https://doi.org/10.1111/jdv.12400>.
22. Spruce P., Bullough L., Johnson S. et al. Introducing HydroClean plus for wound-bed preparation: a case series // *Wounds International.* – 2016; 7 (1): 26–32.
23. Grey J., Harding K., Enoch S. Pressure ulcers // *BMJ.* – 2006; 332 (7539): 472–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7539.472>.
24. Hansson C. The effects of cadexomer iodine paste in the treatment of venous leg ulcers compared with hydrocolloid dressing and paraffin gauze dressing. Cadexomer Iodine Study Group // *Int. J. Dermatol.* – 1998; 37 (5): 390–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00415.x>.
25. Wild T., Eberlein T., Andriessen A. Wound cleansing efficacy of two cellulose-based dressings // *Wounds UK.* – 2010; 6 (3): 14–21.
26. Gethin G., Cowman S., Kolbach D. Debridement of venous leg ulcers // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015; 9: CD008599. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008599.pub2>.
27. Skog E., Arnesjo B., Troeng T. et al. A randomised trial comparing cadexomer iodine and standard treatment in the out-patient management of chronic venous ulcers // *Br. J. Dermatol.* – 1983; 109 (1): 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1983.tb03995.x>.
28. Alvarez O., Philips T., Menzoian J. et al. An RCT to compare bio-cellulose wound dressing with a non-adherent dressing in VLU // *J. Wound Care.* – 2012; 21 (9): 448–53. <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.9.448>.
29. Frykberg R., Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2015; 4 (9): 560–82. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>.
30. Hopkins A., Dealey C., Bale S. et al. Patient stories of living with a pressure ulcer // *J. Adv. Nurs.* – 2006; 56 (4): 345–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.04007.x>.
31. Spilsbury K., Nelson A., Cullum N. et al. Pressure ulcers and their treatment and effects on quality of life: hospital inpatient perspectives // *J. Adv. Nurs.* – 2007; 57 (5): 494–504. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.04140.x>.
32. Stephen-Haynes J., Bielby A., Searle R. Putting patients first: reducing the human and economic costs of wounds // *Wounds UK.* – 2011; 7 (3): 47–55.
33. Persoon A., Heinen M., van der Vleuten C. et al. Leg ulcers: a review of their impact on daily life // *J. Clin. Nurs.* – 2004; 13 (3): 341–54. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2003.00859.x>.
34. Groenewald J. An evaluation of dextranomer as a cleansing agent in the treatment of the post-phlebotic stasis ulcer // *S. Afr. Med. J.* – 1980; 57 (20): 809–15.
35. Ousey K., Rogers A., Rippon M. Hydro-Responsive Wound Dressings simplify T.I.M.E. wound management framework // *Br. J. Community Nurs.* – 2016a; 21 (Suppl. 12): S39–S49. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2016.21.Sup12.S39>.

36. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2004; 32 (1): 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2003.09.020>.

37. Scotton M., Miot H., Abbade L. Factors that influence healing of chronic venous leg ulcers: a retrospective cohort // *An. Bras. Dermatol.* – 2014; 89 (3): 414–22. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142687>.

38. Brothers K., Stella N., Hunt K. et al. Putting on the brakes: bacterial impediment of wound healing // *Sci. Rep.* – 2015; 5: 14003. <https://doi.org/10.1038/srep14003>.

39. Leaper D., Schultz G., Carville K. et al. Extending the TIME concept: What have we learned in the past 10 years? // *Int. Wound J.* – 2012; 9 (1):1–19. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2012.01097.x>.

40. Ramundo J., Gray M. Enzymatic wound debridement // *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* – 2008; 35 (3): 273–80. <https://doi.org/10.1097/01.WON.0000319125.21854.78>.

41. Olin J., Beusterien K., Childs M. et al. Medical costs of treating venous ulcers: evidence from a retrospective cohort study // *Vasc. Med.* – 1999; 4 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1177/1358836X9900400101>.

42. Kerstein M., Gemmen E., van Rijswijk L. et al. Cost and cost effectiveness of venous and pressure ulcer protocols of care // *Dis. Manage Health Outcomes.* – 2001; 9 (11): 651–63. <https://doi.org/10.2165/00115677-200109110-00005>.

43. Crowe S., Cresswell K., Robertson A. et al. The case study approach // *BMC Med. Res. Methodol.* – 2011; 11 (100). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-10>.

#### A MULTICENTRE, CLINICAL EVALUATION OF A HYDRO-RESPONSIVE WOUND DRESSING: THE GLASGOW EXPERIENCE

H. Hodgson<sup>1</sup>, D. Davidson<sup>2</sup>, A. Duncan<sup>3</sup>, J. Guthrie<sup>1</sup>, E. Henderson<sup>5</sup>, M. Macdiarmid<sup>6</sup>, K. McGown<sup>3</sup>, V. Pollard<sup>6</sup>, R. Potter<sup>4</sup>, A. Rodgers<sup>6</sup>, A. Wilson<sup>7</sup>, J. Horner<sup>1</sup>, M. Doran<sup>1</sup>, S. Simm<sup>8</sup>, R. Taylor<sup>8</sup>, A. Rogers<sup>9</sup>, M. Rippon<sup>10</sup>, M. Colgrave<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Tissue Viability Acute and Partnerships, Glasgow, United Kingdom

<sup>2</sup>Inverclyde Royal Hospital, Greenock, United Kingdom

<sup>3</sup>Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow, United Kingdom

<sup>4</sup>Tissue Viability Specialist Nurses, Glasgow, United Kingdom

<sup>5</sup>Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, United Kingdom

<sup>6</sup>Royal Hospital for Children, Glasgow, United Kingdom

<sup>7</sup>Royal Alexandra Hospital, Paisley, United Kingdom

<sup>8</sup>Hartmann Wound Care, Haywood, Lancashire, United Kingdom

<sup>9</sup>Flintshire, North Wales, United Kingdom

<sup>10</sup>Huddersfield University, Queensgate, Huddersfield, United Kingdom

<sup>11</sup>Molecular Cell Research, Lincoln, United Kingdom

*Aim was to assess the effectiveness of hydro-responsive wound dressing (HRWD) in debridement and wound bed preparation of a variety of acute and chronic wounds that presented with devitalised tissue needing removal so that healing may proceed.*

**Key words:** debridement, eschar, Hydroclean plus, hydro-responsive wound dressing, slough.

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>

## Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция

Ю. Успенский<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук, профессор, Н. Барышникова<sup>2,3</sup>, кандидат медицинских наук, доцент  
<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

**E-mail:** baryshnikova\_nv@mail.ru

*Совместное использование антибиотиков и метабитиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Применение метабитиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов.*

**Ключевые слова:** терапия, антибиотикотерапия, нежелательные последствия, дисбиоз кишечника, метабитики.

**Для цитирования:** Успенский Ю., Барышникова Н. Дисбиоз кишечника и антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: профилактика и коррекция // *Врач.* – 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>

Революционное открытие А. Флемингом в 1928 г. пенициллина – первого из антибактериальных препаратов (АБП) – явилось началом новой эры в фармакотерапии инфекционных заболеваний. Широкое применение пенициллина на фронтах во время мировой войны показало впечатляющие результаты – удалось спасти огромное число жизней военнослужащих союзнических армий [1, 2]. Также стали появляться новые АБП: в 1939 г. был выделен грамицидин, в 1942 – стрептомицин, в 1945 – хлортетрациклин, в 1947 – левомецетин [3]. В 50-м годах XX века имелось уже более десятка АБП, а в 60–70-е годы их производство многократно увеличилось. Так, в 1954 г. в США было произведено всего несколько килограммов АБП, а в 2000 г. – почти 23 млн. В России сегодня применяют 30 различных групп АБП, а общее число антимикробных препаратов (без учета генериков) приближается к 200. Каждый год врачи прописывают >100 млн курсов лечения АБП [1].

Мощные АБП спасают жизни и существенно снижают показатели смертности во всем мире, однако со временем стали отмечать, что увлечение АБП, иногда бесконтрольное, приводит к ряду нежелательных последствий [4, 5]:

1. Нарушения микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь толстой кишки как самого большого

биотопа микроорганизмов в организме человека, которые могут проявляться в виде:

- дисбиотической реакции — транзиторное нарушение микрофлоры на фоне или после приема АБП, проявляющееся транзиторной кишечной диспепсией и не приводящее к тяжелым последствиям;
  - антибиотик-ассоциированной диарее (ААД), по официальным данным развивающейся у 3–29% пациентов, принимающих АБП;
  - псевдомембранозного колита — наиболее тяжелое проявление дисбиоза толстой кишки, ассоциированное с инфекцией *Clostridium difficile*.
2. Возможное развитие заболеваний, вызванных оппортунистическими микроорганизмами.
3. Формирование резистентности микроорганизмов к АБП и др.

Таблица 1

**Динамика состояния микробиоценоза кишечника у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями на фоне приема АБП; Ig КОЕ/г (M±m)**

Показатели	Состояние микрофлоры толстой кишки	
	до лечения	после лечения
Бифидобактерии	7,86±0,36	7,21±0,59
Лактобациллы	6,93±0,34	6,10±0,23*
Бактероиды	6,54±0,53	6,19±0,53
Энтерококки	5,72±0,50	6,17±0,31
<i>Escherichia coli</i> с нормальной ферментативной активностью	3,08±0,89	1,71±0,79
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	3,84±0,95	5,17±0,98
Гемолитические микроорганизмы:		
<i>Proteus</i> spp.	0,68±0,46	1,12±0,64
<i>Klebsiella</i> spp.	1,79±0,79	0,93±0,63
<i>Citrobacter</i> spp.	1,41±0,75	2,12±0,81
<i>Enterobacter</i> spp.	1,08±0,63	1,03±0,70
3,88±0,84	4,57±0,84	
Стафилококки	1,11±0,50	1,68±0,50
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,82±0,44	0,36±0,25
Грибы рода <i>Candida</i>	1,39±0,58	1,69±0,69
Степень дисбиоза	2,14±0,18	2,29±0,19

**Примечание.** \* – p<0,05.

Таблица 2

**Частота развития ААД при приеме различных АБП**

АБП	Частота встречаемости ААД, %
Клиндамицин, линкомицин	20–30
Амоксициллин/клавуланат	10–25
Цеффиксим	15–20
Ампициллин	5–10
Цефалоспорины (кроме цеффиксима), макролиды (эритромицин, кларитромицин), тетрациклины	2–5
Фторхинолоны	1–2

Проблему развития побочных эффектов терапии АБП (АБТ) усугубляет и так называемый человеческий фактор. Далеко не безобидные АБП не всегда назначаются рационально и обоснованно. В ряде случаев во многих городах России при назначении фармакотерапии АБП в амбулаторной практике у взрослых не учитывается спектр наиболее вероятных возбудителей, фармакокинетические особенности лекарств, профиль нежелательных реакций, современные данные о резистентности к АБП [6]. Кроме того, иногда АБП назначаются при вирусных инфекциях с целью профилактики еще не присоединившихся бактериальных осложнений. Второй серьезной проблемой является самолечение инфекций населением, что обусловлено доступностью antimicrobных препаратов и низким уровнем контроля при их продаже в аптечной сети. По оценкам американских ученых, в каждом 2-м случае больные принимают АБП неоправданно или без рекомендации врача [6], что становится основной причиной развития резистентности микроорганизмов к АБП, формирование которой имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз [2].

Рассмотрим более подробно нежелательные последствия приема АБП, связанные с нарушениями микрофлоры толстой кишки. С внедрением в рутинную медицинскую практику АБП, в том числе широкого спектра действия, возросло число инфекций, вызванных оппортунистическими микроорганизмами эндогенного происхождения или обнаруживаемых в больничном окружении. Следовательно, можно предполагать, что прием АБП способствует нарушению микробной эндозащитной системы организма человека, воздействуя не только на возбудителя в месте локализации инфекции, но и на нормальную (облигатную) микрофлору ЖКТ, преимущественно толстой кишки — наиболее представительного микробного биотопа макроорганизма [7]. Используемые в клинической практике АБП независимо от групповой принадлежности оказывают на состояние кишечного микробиоценоза стереотипное универсально-неблагоприятное действие.

Согласно нашим данным, на фоне приема АБП широкого спектра действия (пенициллины, макролиды) пациентами с гастроэнтерологическими заболеваниями в стационаре наблюдается снижение представительства главной (облигатной) бифидо- и лактофлоры кишечника и увеличение представительства условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (табл. 1) [8]. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных данной категории уже исходно имело место нарушение кишечной микробиоты, что является дополнительным фактором риска развития ААД.

Даже при назначении индивидуально подобранного препарата (с учетом чувствительности к нему возбудителя) при правильной дозе и коротком адекватном курсе лечения полное восстановление количественного и качественного состава микрофлоры кишечника происходит не ранее чем через 1 мес, а довольно часто (3–29% случаев) развивается ААД. Итак, что же такое ААД? Это 3 и более эпизодов неоформленного стула в течение ≥2 последовательных дней, возникших на фоне применения антибактериальных средств [3, 9, 10]. Наиболее часто ААД вызывают АБП следующих групп (табл. 2) [11].

Перед назначением АБП пациенту необходимо учесть возможные факторы риска развития ААД [3, 11–13]: возраст до 5 лет и старше 65 лет; тяжелые соматические заболевания

в анамнезе (тяжелые и сочетанные травмы, уремия, тяжелая сердечная недостаточность и др.); хронические заболевания органов пищеварения; несоблюдение режима приема АБП (слишком короткий или длительный курс, частая смена АБП, высокие дозы препаратов); длительное пребывание в стационаре; лечение цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами, а также врожденные иммунодефициты.

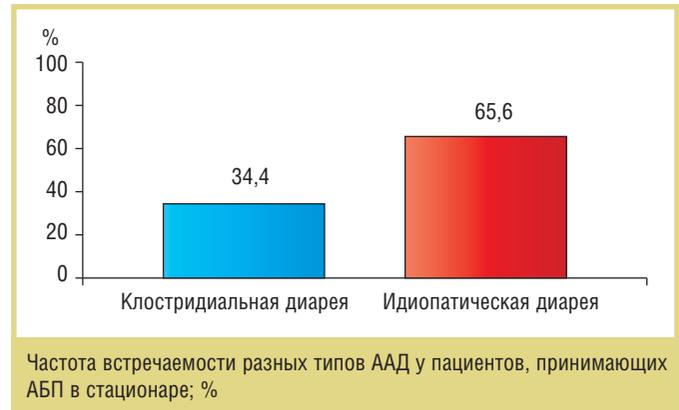
Этиологическим фактором в развитии ААД в 15–25% случаев является *C. difficile* [12, 13], *C. difficile* – облигатная анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, продуцирующая два экзотоксина: токсин А (энтеротоксин А) и токсин В (преимущественно цитотоксин В). Данный тип ААД сопряжен с развитием целого ряда осложнений и неблагоприятных последствий: рецидив диареи (до 20% случаев); псевдомембранозный колит – наиболее тяжелое проявление ААД. Это острое воспалительное заболевание кишечника, вызванное микроорганизмом *C. difficile*, клинические проявления которого варьируют от кратковременной диареи до тяжелого колита с фибринозными бляшками на слизистой оболочке толстой кишки; токсическая мегаколон, гипоальбуминемия, дегидратация; внутрибольничные эпидемические вспышки, хроническое носительство.

В реальности частота встречаемости клостридиальной диареи может быть выше, чем говорит официальная статистика. Согласно нашим данным, полученным в процессе двухлетнего наблюдения пациентов, принимающих АБП в стационаре, инфекция *C. difficile* выявлена у 32 из 93 пациентов, у которых была зафиксирована ААД (см. рисунок). Обращало на себя внимание, что в большинстве случаев это были ослабленные пациенты старшей возрастной группы (больные, госпитализированные в инфарктное отделение, кардиореанимацию, отделение сочетанной травмы).

Второй вариант ААД – это идиопатическая ААД (не клостридиальная), в патогенезе которой принимают участие различные факторы [11]: стимуляция двигательной активности кишечника (гиперкинетическая диарея) при назначении АБП, содержащих клавулановую кислоту; неполное всасывание АБП из просвета кишечника (гиперосмолярная диарея) при назначении цефоперазона и цефиксима; нарушение состава кишечной микрофлоры приводит к нарушению функции кишечника и изменению энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Повышенное количество деконъюгированных желчных кислот поступает в просвет толстой кишки и стимулирует секрецию хлоридов и воды (секреторная диарея).

Название «идиопатическая» подчеркивает, что при этом состоянии в большинстве случаев не удается выявить конкретного возбудителя, вызывающего развитие диареи.

К возможным возбудителям идиопатической ААД относятся *S. aureus*,



*Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. [11, 14]. Данный тип ААД протекает более благоприятно, чем клостридиальная диарея, не приводит к тяжелым осложнениям, в частности к псевдомембранозному колиту.

**STADA**

**БАКТИСТАТИН® – СОЗДАН ДЛЯ ЗДОРОВОГО КИШЕЧНИКА!**

Метаболиты *Bacillus subtilis* | Природный сорбент цеолит | Пребиотик

**БАКТИСТАТИН в отличие от других<sup>1</sup> содержит 3 компонента, которые усиливают действие друг друга и помогают поддерживать собственную микрофлору кишечника в норме!**

**БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.**

<sup>1</sup> На основании анализа состава продуктов сегмента. Информация по составу продуктов взята с официального сайта – Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Роспотребнадзор, май 2016. <http://www.rosпотребнадзор.ru>. Раздел Реестр свидетельств о государственной регистрации <http://fr.csc.ru> Информация предназначена для медицинских работников.

Какие же способы профилактики и лечения ААД существуют в настоящее время? На основании многих исследований показано, что наиболее эффективным способом является дополнительное использование препаратов для улучшения микрофлоры ЖКТ и продуктов функционального питания, содержащих пищевые волокна, у больных, получающих АБП, что положительно влияет на состояние кишечной микрофлоры и улучшает переносимость АБТ [1, 2, 4, 10]. Эффективность и актуальность назначения пробиотиков совместно и одновременно с АБП с целью профилактики ААД подтверждена результатами метаанализа [15]. При этом имеет место статистически значимое снижение риска развития ААД на 44%, а диареи, ассоциированной с инфекцией *C. difficile*, – на 71% [16].

Однако для ослабленного пациента использование препаратов, содержащих живые микроорганизмы, может потенцировать ухудшение самочувствия вследствие дополнительной микробной нагрузки. Следовательно, актуальным при ААД, особенно в случае развития клостридиальной диареи, считается использование метабиотиков. Согласно определению Б.А. Шендерова, метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и (или) их метаболитов и (или) сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфические для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и (или) поведенческие реакции, связанные с деятельностью индогенной микробиоты организма-хозяина. Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей эндогенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биоценозе микроорганизмов тех или иных видов [17].

Высокоэффективным метабиотиком является средство на основе метаболитов бактерии *Bacillus subtilis* – Бактистатин. Метабиотик Бактистатин является трехкомпонентным, в его состав входят:

- стерилизованная культуральная жидкость *Bacillus subtilis* 3 – собственно метабиотический компонент (содержит продукты метаболизма микроорганизмов: бактериоцины, лизоцим, каталазы, подавляющие рост условно-патогенных микроорганизмов). Как видно, Бактистатин не содержит живых бактерий, а только продукты жизнедеятельности *Bacillus subtilis* (активные метаболиты), что обеспечивает быстроту действия и повышает его профиль безопасности по сравнению со средствами на основе живых бактерий, не обладает антагонизмом по отношению к собственной микробиоте человека, не потенцирует возможного развития перекрестной антибиотикорезистентности за счет переноса генов резистентности к патогенным и условно-патогенным бактериям;
- селективный природный сорбент цеолит связывает низкомолекулярные токсины – метан, сероводород, аммиак и др., тяжелые металлы и радионуклиды;
- гидролизат соевой муки – пребиотический компонент (источник аминокислот, обеспечивает питательные потребности нормофлоры кишки).

Таким образом, в случае использования комплексного метабиотика мы получаем максимальный терапевтический эффект при минимально возможных побочных действиях и низком риске аллергических реакций. При использовании метабиотика Бактистатин с первого дня АБТ обеспечивается

эффективная и своевременная профилактика кишечной диспепсии, нарушений микрофлоры ЖКТ и развития ААД.

В качестве альтернативных способов профилактики рецидивов инфекции *C. difficile* рассматривается «фекальная трансплантация», когда больному проводят инстилляцию каловых масс, полученных от здоровых доноров [18]. Однако данный вариант лечения требует дальнейшего изучения для четкой оценки его эффективности и безопасности. Кроме того, в настоящее время проходят клиническую апробацию моноклональные человеческие антитела к токсинам *C. difficile*, связывающие токсины А и В, что также может быть высоко перспективным как в лечении эпизодов ААД, так и в предотвращении развития рецидивов инфекции [19].

В заключение следует заметить, что согласно как клиническим наблюдениям, так и результатам многочисленных исследований, совместное использование АБП и метабиотиков существенно повышает эффективность и безопасность терапии. Данное сочетание может быть рекомендовано при лечении острых респираторных заболеваний, острых кишечных инфекций, лямблиоза, в эрадикации *Helicobacter pylori*, в терапии заболеваний мочевыделительной системы и заболеваний, передаваемых половым путем и т.п. Метабиотик Бактистатин является важным компонентом при лечении и профилактике нарушений микрофлоры кишечника с первого дня приема АБП. Хочется надеяться, что назначение препаратов для улучшения микрофлоры совместно с любым курсом АБТ прочно войдет в широкую медицинскую практику, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности лечения, а также существенно повысит уровень здоровья в популяции.

\* \* \*

Конфликт интересов не заявлен.

## Литература/Reference

1. Белоусова Л.Н., Барышникова Н.В. Антибиотики и пробиотики: обеспечение эффективности и безопасности // Врач. – 2012; 1: 26–8 [Baryshnikova N., Belousova L. Antibiotics and probiotics: provision of efficacy and safety // Vrach. – 2012; 1: 26–8 (in Russ.)].
2. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / СПб: СпецЛит, 2006; 590 с. [Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P. Pitaniye, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka / SPb: SpetsLit, 2006; 590 s. (in Russ.)].
3. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Антибиотик-ассоциированная диарея: актуальность проблемы, профилактика и терапия // Архив внутренней медицины. – 2013; 2 (10): 46–53 [Uspenskii Yu.P., Fominykh Yu.A. Antibiotik-assotsirovannaya diareya: aktual'nost' problemy, profilaktika i terapiya // The Russian Archives of Internal Medicine. – 2013; 2 (10): 46–53 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-2-46-53>.
4. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 3-е изд., испр. и доп. Под ред. А.Н. Суворова, Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенского / СПб: ИнформМед, 2013; 270 с. [Disbios kishhechnika. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu. 3-e izd., isp. i dop. Pod red. A.N. Suvorova, E.I. Tkachenko, Yu.P. Uspenskogo / SPb: InformMed, 2013; 270 s. (in Russ.)].
5. Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ [электронный ресурс]. [Andreeva I.V. Dokazatel'noye obosnovaniye primeneniya probiotikov dlya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy ZhKT [elektronnyi resurs] (in Russ.)]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/M/GKT/probiotik.html> (дата обращения 15.12.2019).
6. Строчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / М., 2002; 384 с. [Strachunskii L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. Prakticheskoye rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii / M., 2002; 384 s. (in Russ.)].
7. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1 / М.: Грант, 1988; с. 246–85 [Shenderov B.A. Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noye pitaniye. T. 1 / M.: Grant, 1988; s. 246–85 (in Russ.)].

8. Барышникова Н.В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2008; 8: 92–9 [Baryshnikova N.V. Korrektsiya narushenii mikrobiotsenoza kishechnika u bol'nykh khronicheskim gastroduodenitom, assotsirovannym s *Helicobacter pylori* // Eksperim. i klin. gastroenterol. – 2008; 8: 92–9 (in Russ.)].

9. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз // Справочник поликлинического врача. – 2006; 4 (8): 59–62 [Khavkin A.I., Zhikhareva N.S. Antibiotik-assotsirovannyi disbakterioz // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2006; 4 (8): 59–62 (in Russ.)].

10. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2011; 4 (3): 185–97. DOI: 10.1177/1756283X11399115

11. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // РМЖ. – 2007; 15 (6): 1–6 [Shul'pekova Yu.O. Antibiotikoassotsirovannaya diareya // RMZh. – 2007; 15 (6): 1–6 (in Russ.)].

12. Bauer M., Kuijper E., van Dissel J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI) // Clin. Microbiol. Infect. – 2009; 15: 1067–79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x.

13. Stuart H. et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2010; 31 (5): 431–55.

14. Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение // РЖГГК. – 2007; 3: 65–70 [Korneyeva O.N., Ivashkin V.T. Antibiotic-associated colitis: patho-morphology, clinical presentation, treatment // RZhGGK [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2007; 3: 65–70 (in Russ.)].

15. Avadhani A., Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults—a metaanalysis // J. Am. Acad. Nurse. Pract. – 2011; 23 (6): 269–74. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2011.00617.x.

16. Videlock E., Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhea // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012; 35 (12): 1355–69. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x.

17. Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции» // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2017; 2: 106–10 [Kruglyi stol «Metabiotiki: novaya ideya ili estestvennoe razvitie probioticheskoi kontseptsii» // RMZh «Meditsinskoe obozrenie». – 2017; 2: 106–10 (in Russ.)]. URL: [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy\\_stol\\_Metabiotiki\\_novaya\\_ideya\\_ili\\_estestvennoe\\_razvitie\\_probioticheskoy\\_kontsepcii/#ixzz67befLJov](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kruglyy_stol_Metabiotiki_novaya_ideya_ili_estestvennoe_razvitie_probioticheskoy_kontsepcii/#ixzz67befLJov) (дата обращения 09.12.2019)

18. Aas J., Gessert C., Bakken J. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube // Clin. Infect. Dis. – 2003; 36: 580–5. DOI: 10.1086/367657.

19. Babcock G., Broering T., Hernandez H. et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters // Infect. Immun. – 2006; 74: 6339–47. DOI: 10.1128/IAI.00982-06.

## INTESTINAL DYSBIOSIS AND ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN A HOSPITAL SETTING: PREVENTION AND CORRECTION

Professor Yu. Uspensky<sup>1,2</sup>, MD; N. Baryshnikova<sup>2,3</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>2</sup>Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

*The combined use of antibiotics and metabiotics substantially increases the efficiency and safety of therapy. The use of metabiotics can create a controlled intestinal microbiocenosis, since the metabolic, signaling, transport and other functions of representatives of the endogenous microbiota are of more importance than the quantitative content of microorganisms of certain species in the biotope.*

**Key words:** therapy, antibiotic therapy, undesirable sequels, intestinal dysbiosis, metabiotics.

**For citation:** Uspensky Yu., Baryshnikova N. Intestinal dysbiosis and antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: prevention and correction // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 81–85. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-21>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-22>

## Неалкогольная жировая болезнь печени – факторы ее риска и она как фактор риска\*

Ю. Евсютина, кандидат медицинских наук  
Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва  
E-mail: [evsyutina.yulia@gmail.com](mailto:evsyutina.yulia@gmail.com)

*Мировая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) составляет 25%, в Российской Федерации этот показатель значительно выше. НАЖБП тесно связана с ожирением, сахарным диабетом типа 2, метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов с НАЖБП значительно повышен риск развития цирроза, терминальной печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, и гепатоцеллюлярной карциномы, а также смертности (общей, кардиоваскулярной и гепатологической). Профилактика и лечение НАЖБП направлены на коррекцию модифицируемых факторов риска, в первую очередь, на снижение массы тела (на 7–10% от изначального показателя) за счет ежедневной физической активности умеренной интенсивности и гипокалорийной диеты.*

**Ключевые слова:** гастроэнтерология, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, диета, физическая активность.

**Для цитирования:** Евсютина Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – факторы ее риска и она как фактор риска // *Врач.* – 2019; 30 (12): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-22>

Одним из приоритетных направлений работы прошедшего Конгресса «Человек и лекарство» являлись заболевания печени, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

В мире наблюдается нарастающая пандемия ожирения. Избыточная масса тела отмечается более чем у половины взрослых и более чем у 1/3 детей в Европе. Нездоровый образ жизни, включающий низкий уровень физической активности и употребление калорийной пищи, в том числе фруктозы и насыщенных жиров, приводят к повышению массы тела и, как следствие, – развитию и прогрессированию НАЖБП. Данная нозологическая группа, объединяет спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени.

По данным недавно выполненного метаанализа, мировая распространенность НАЖБП составляет 25% [1]. Наибольшая частота НАЖБП характерна для Средней Азии (31%) и Южной Америки (30%), тогда как в африканских странах частота этой патологии находится на уровне 13%. Исследования российских авторов подтверждают высокую частоту НАЖБП, при этом в последние годы наблюдается рост заболеваемости.

\*По материалам XXVI Российского национального Конгресса «Человек и лекарство» и III Гастро-Саммита (апрель 2019 г.).

**ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП**

НАЖБП представляет собой многофакторное заболевание. Выделяют традиционные факторы его риска (ожирение, сахарный диабет типа 2 – СД2, дислипидемия, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников) и потенциальные (гипотиреоз, синдром обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризм, гипогонадизм, панкреатодуоденальная рецекция, псориаз) [2]. У большинства пациентов с НАЖБП имеются компоненты метаболического синдрома (МС) – центральное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Между НАЖБП и МС прослеживается четкая взаимосвязь. Так, у больных МС выше частота НАЖБП, а у больных НАЖБП чаще, чем в общей популяции, встречаются все критерии МС. Согласно результатам недавнего метаанализа, распространенность НАЖБП очень высока среди больных СД2 (57,8%), тогда как распространенность НАСГ среди больных СД, которым проведена биопсия, составляет 65,2%. Факторы риска НАЖБП и методы их коррекции стали темой нескольких симпозиумов на Конгрессе «Человек и лекарство». Остановимся более подробно на некоторых факторах риска.

**Окружность талии.** Получены доказательства высокого качества из 2 когортных исследований (3577 пациентов и 6905 пациентов); мультивариантный анализ показывает, что окружность талии является предиктором НАЖБП у взрослых (повышение риска на 8% на каждый 1 см повышения  $OT \geq 102$  см (для мужчин) и  $\geq 88$  см (для женщин) [3, 4]. У детей и молодых людей данная ассоциация не доказана.

**АГ.** Получены доказательства умеренного и низкого качества из 4 когортных исследований, показывающие что АГ или АД не являются достоверным предиктором развития НАЖБП в общей популяции, у взрослых с ожирением и без ожирения. В проспективном исследовании К. Lee и соавт. с 1-летним периодом наблюдения за 1705 обследованными показано, что  $AD \geq 130/85$  мм рт. ст. ассоциировано с коэффициентом риска НАЖБП, равным 0,99 [5]. В другом проспективном исследовании с 5-летним периодом наблюдения за 6905 пациентами ни систолическое АД (коэффициент рисков – 1,0), ни диастолическое АД (коэффициент рисков – 1,01) не было ассоциировано с повышением риска в популяции лиц без ожирения [4]. В ретроспективном исследовании с периодом наблюдения 10 лет также не найдено связи между АГ и НАЖБП как в общей популяции, так и среди лиц с ожирением [6].

**Триглицериды.** В нескольких исследованиях показано, что у взрослых повышенный уровень триглицеридов является фактором риска НАЖБП. В одном когортном исследовании ( $n=1705$ ) получены доказательства высокого уровня [5]. Риск развития НАЖБП повышался в 2 раза у лиц с повышенным уровнем триглицеридов. В других исследованиях, включавших от 2307 до 6905 обследованных продемонстрировано повышение риска с 21 до 41% [3, 4].

**Холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).** Результаты когортных исследований говорят о связи между сниженным показателем ХС ЛПВП и риском НАЖБП. В одном из них [4] показано, что низкий уровень ХС ЛПВП ассоциирован с повышением риска НАЖБП на 43%, в другом [3] – что этот риск повышается на 18%. К. Lee и соавт. продемонстрировали, что низкий уровень ХС ЛПВП (у мужчин  $< 40$  мг/дл, у женщин  $< 50$  мг/дл) ассоциирован с повышением риска НАЖБП на 23% [5].

**Возраст.** Результаты исследований, в которых проводился мультивариантный анализ, показывают, что возраст не является достоверным предиктором НАЖБП у взрослых. В исследованиях, включавших от 2029 до 3577 человек, установлено,

что отношение шансов составило от 0,95 до 1,03 [4, 6, 7]. Согласно результатам других исследований, частота НАЖБП и выраженность заболевания повышаются с возрастом [8, 9].

**Этничность.** Получены данные об этнических особенностях НАЖБП. Так, частота заболевания значительно выше у латиноамериканцев, чем у обследованных не латиноамериканского происхождения [10]. Вероятнее всего этнические особенности частоты НАЖБП продиктованы генетическими вариантами гена *PNPLA3* [11].

**Ожирение и висцеральное ожирение** – самый известный и наиболее изученный фактор риска НАЖБП. Обращает на себя внимание, что у  $>95\%$  пациентов с выраженным ожирением, перенесших бариатрическую операцию, была НАЖБП [12, 13].

**СД2.** Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об очень высокой распространенности НАЖБП среди больных СД2. В частности, она имеется у  $1/3$ – $2/3$  таких пациентов имеется НАЖБП [14–16]. Важно отметить, что связь между СД2 и НАЖБП является двунаправленной. Помимо этого, НАЖБП и диабет могут развиваться одновременно.

**Генетические факторы.** Показано, что по крайней мере генетические варианты *PNPLA3*, *TM6SF2* и *GSKR* генов строго ассоциированы с развитием НАЖБП. Результаты исследований демонстрируют корреляцию между однонуклеотидным полиморфизмом rs738409G гена *PNPLA3* и степенью стеатоза, степенью фиброза и уровнем аспаратаминотрансферазы [17].

**ИЗМЕНЕНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП**

Несмотря на высокую распространенность заболевания, выбор эффективных препаратов для лечения НАЖБП ограничен. Одобренные пиоглитазон и витамин Е не имеют доказанной долгосрочной эффективности и безопасности. В рамках прошедшего Конгресса состоялись несколько практических мероприятий, направленных на выбор наиболее эффективной стратегии ведения больных НАЖБП и НАСГ.

В настоящее время только модификация образа жизни, включающая снижение массы тела, доказала свою эффективность в улучшении течения НАЖБП. Так, уменьшение массы тела на 3–5% может улучшить течение стеатоза печени, а более выраженное снижение этого показателя (на 5–10%) ассоциировано с уменьшением печеночного воспаления. Однако о полном регрессе заболевания говорить невозможно. С учетом того, что лечение НАЖБП связано с большими трудностями, а само заболевание ассоциировано с повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы и смертности, профилактика выходит на первый план.

По имеющимся данным, диета является важным звеном профилактики НАЖБП. Выделено несколько диетических принципов, позволяющих снизить риск заболевания. Они состоят в поддержании здорового сбалансированного рациона, например соблюдение средиземноморской диеты; ограничение напитков с добавленной фруктозой; замена насыщенных жирных кислот на полиненасыщенные, особенно длинноцепочечные кислоты семейства  $\omega$ -3; замена обработанных продуктов (особенно красного мяса), фастфуда и десертов и сладостей промышленного приготовления, на продукты, богатые пищевыми волокнами (цельнозерновые культуры, овощи, зелень, фрукты, орехи и семена); отказ от чрезмерного употребления алкоголя [18].

Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением фруктов, овощей, зелени, цельнозерновых культур, орехов, рыбы и низким потреблением красного мяса, умеренным количеством алкоголя (обычно – красного вина

во время еды). Согласно недавнему исследованию J. Ма и соавт. [19], средиземноморская диета приводит к уменьшению накопления жира в печени и снижению массы тела. Помимо этого показано, что соблюдение принципов здорового сбалансированного питания, позволяет генетически детерминированный риск НАЖБП.

Обращает на себя внимание, что высокое количество пищевых волокон в рационе ассоциировано с повышением количества бактерий, разрушающих эти волокна, которые, в свою очередь, повышают образование короткоцепочечных жирных кислот, включая бутират. Результаты исследований говорят о том, что бутират может подавить воспаление в печени и тем самым отсрочить начало и прогрессирование НАЖБП [19].

Известно, что для большинства пациентов с НАЖБП характерен минимальный уровень физической активности. Следовательно, борьба с гиподинамией должна стать одной из целей профилактики и лечения заболевания. Вопросы профилактики хронических неинфекционных заболеваний являются приоритетным направлением. В большинстве клинических рекомендаций, в том числе национальных и зарубежных, подчеркнуто, что 150 мин в неделю физической активности умеренной интенсивности или 75 мин в неделю высокоинтенсивной нагрузки необходимы всем взрослым для снижения риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

Показано, что 150 мин в неделю физической активности умеренной интенсивности (к примеру, быстрая ходьба) или повышение уровня активности на более чем 60 мин в неделю положительно влияет на НАЖБП. В частности, продемонстрировано снижение концентрации печеночных ферментов вне зависимости от снижения массы тела [20]. Результаты крупного корейского исследования показывают, что физические упражнения умеренной интенсивности (ношение легкого груза, тренировка на стационарном велосипеде или игра в теннис)  $\geq 5$  раз в неделю на протяжении не менее 10 мин оказывают профилактическое в отношении НАЖБП действие, а также улучшают течение заболевания вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [21].

В метаанализе 2016 г., включавшем 26 исследований, изучалось влияние физической активности на течение НАЖБП. Показано, что физическая активность, независимо от соблюдения диеты, ассоциирована со снижением содержания внутрипеченочного жира и уровня аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы. Дальнейший анализ показал, что наибольший эффект физические упражнения дают при повышении ИМТ [22].

Согласно клиническим рекомендациям, у пациентов с НАЖБП рекомендуется снижение массы тела на 7–10% от исходного. Этого можно достичь при соблюдении диетических рекомендаций и увеличении уровня физической активности. Так, рекомендуется снизить употребление насыщенных жиров до  $<7\%$  от общей калорийности пищи, отказаться от трансжиров; общее количество жира не должно превышать 25–35% всей калорийности. Российские и европейские руководства по НАЖБП подчеркивают необходимость создания энергетического дефицита в 500–1000 ккал, чтобы вызвать снижение массы тела на 500–1000 г в неделю (в зависимости от исходной). Этого можно достичь, придерживаясь диеты с низким или умеренным количеством жира и умеренно высоким содержанием углеводов, или низкоуглеводной кетогенной диеты и высокобелковой диеты, а также отказавшись от напитков и продуктов, содержащих добавленную фруктозу. В американских клинических рекомендациях говорится о необходимости придерживаться гипокалорийной диеты (снижение общей калорийности на 500–1000 ккал) [2]. Авторы рекомендаций также счи-

тают полезной для больных НАЖБП средиземноморскую диету, а согласно корейским клиническим рекомендациям, снижения массы тела на 7–10% можно добиться, ограничивая общую калорийность на 400–500 Ккал в день за счет низкоуглеводной и низкофруктозной диеты [23]. Важно подчеркнуть, что быстрое уменьшение массы тела может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным последствиям, а постепенное ее снижение до целевого показателя ИМТ приведет к уменьшению некровоспалительных изменений в печени.

Наглядно продемонстрировано, что степень снижения массы тела коррелирует с уменьшением выраженности стеатоза и (или) уровня печеночных трансаминаз. Уменьшение массы тела на 4–14% ассоциировано со статистически значимым сокращением содержания триглицеридов в гепатоцитах (на 35–81%).

Многие авторы приходят к мнению, что для профилактики и лечения НАЖБП необходимо ограничить употребление фруктозы. Показано, что при ее употреблении в 5–10 раз повышается риск развития НАЖБП (по сравнению с употреблением глюкозы). При употреблении фруктозы, в отличие от глюкозы, значительно быстрее развиваются стеатоз печени, инсулинорезистентность, лептинорезистентность, а также воспаление. В ответ на употребление фруктозы происходит *de novo* липогенез, снижается чувствительность периферических тканей к инсулину и повышается постпрандиальный уровень триглицеридов, особенно у людей с избыточной массой тела [24].

На протяжении последних лет не прекращаются споры о целесообразности применения гепатопротекторов при заболеваниях печени, в том числе при НАЖБП. В частности, активно обсуждается использование эссенциальных фосфолипидов. В России они представлены препаратами из высушенной субстанции соевых бобов либо из соевого лецитина. В нашем ежедневном рационе уже содержится 5 г эссенциальных фосфолипидов, что эквивалентно 15 капсулам препарата, а в желтке яйца содержится столько же эссенциальных фосфолипидов, сколько в 8 капсулах препарата.

По данным доказательной медицины, в 2003 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 789 ветеранов армии США. В анализ включили пациентов с гистологически подтвержденной алкогольной болезнью печени, средний возраст которых составил 48,8 года. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: перорально получавшие эссенциальные фосфолипиды или плацебо в течение 24 мес. После завершения курса терапии пациентам выполняли биопсию печени с оценкой стадии фиброза. По данным гистологического исследования, через 2 года не было найдено достоверных различий в стадии фиброза на фоне приема эссенциальных фосфолипидов или плацебо [25].

### ПОСЛЕДСТВИЯ НАЖБП

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) значительно выросла за последние годы, в настоящее время рак печени занимает 3-е место в структуре онкологической смертности в мире. Большой вклад в ГЦК вносит НАЖБП. Так, по данным эпидемиологического американского исследования, включавшего 4929 случаев ГЦК, в 14% наблюдений последняя была связана с НАЖБП. Опережали ее только гепатит С и алкогольная болезнь печени [26].

По данным крупного ретроспективного исследования 2018 г. (296 707 больных НАЖБП), риск развития ГЦК выше в 7 раз у больных НАЖБП, чем с общей популяцией. При этом частота развития рака была достоверно выше у больных с циррозом. Однако у 20% пациентов с ГЦК не было данных,

подтверждающих цирроз [27]. В качестве механизма развития ГЦК у больных НАЖБП без цирроза рассматривают инсулинорезистентность, нарушение клеточного метаболизма липидов, повышение фактора некроза опухоли- $\alpha$  [28].

На Конгрессе прошел мастер-класс по управлению рисками НАЖБП. В ближайшие годы НАЖБП может стать лидирующим показателем к трансплантации печени, что связано с повышением частоты заболевания и его факторов риска, сложностью раннего выявления заболевания и тем, что диагноз НАЖБП у большинства пациентов устанавливают уже на стадии цирроза, при отсутствии эффективной терапии. Только в США с 2004 по 2014 г. число случаев НАЖБП, требующих трансплантации печени, выросло на 170% [29].

У пациентов с НАЖБП и особенно НАСГ риск смерти выше, чем в общей популяции. Основной причиной смертности у больных НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания. Риск кардиоваскулярной смерти при НАЖБП выше в 2 раза, чем в общей популяции. Важно понимать, что степень фиброза прямо коррелирует со смертностью, частотой печеночных событий и необходимостью в трансплантации печени. В исследовании NHANES, где на протяжении 19 лет наблюдали за 3613 пациентами с НАЖБП, наличие лишь одного компонента МС удваивало риск смерти, тогда как у больных НАЖБП со всеми его компонентами повышался риск общей, сердечно-сосудистой и печеночной смерти [30].

НАЖБП вносит большой вклад в заболеваемость и смертность от печеночных и сердечно-сосудистых причин. Это заболевание ассоциировано с повышением риска развития цирроза, терминальной печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени, и гепатоцеллюлярной карциномы. Основу профилактики и лечения заболевания составляет модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела.

## Литература/Reference

1. Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. – 2016; 64: 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018; 67: 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367.
3. Sung K., Kim B., Cho Y. et al. Predicting incident fatty liver using simple cardiometabolic risk factors at baseline // *BMC Gastroenterology*. – 2012; 12: 84. DOI: 10.1186/1471-230X-12-84.
4. Xu C., Yu C., Ma H. et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013; 108 (8): 1299–304. DOI: 10.1038/ajg.2013.104.
5. Lee K. Metabolic syndrome predicts the incidence of hepatic steatosis in Koreans // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2010; 4 (3): e217–e224. DOI: 10.1016/j.orcp.2010.02.004.
6. Hamabe A., Uto H., Imamura Y. et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period // *J. Gastroenterol.* – 2011; 46 (6): 769–78. Doi: 10.1007/s00535-011-0376-z.
7. Kim N., Kim J., Kim Y. et al. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects // *Liver Int.* – 2014; 34 (4): 604–11. DOI: 10.1111/liv.12454.
8. Koehler E., Schouten J., Hansen B. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study // *J. Hepatol.* – 2012; 57: 1305–11. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.028.
9. Frith J., Day C., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // *Gerontology*. – 2009; 55: 607–13. DOI: 10.1159/000235677.
10. Masuoka H., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2013; 1281: 106–22. DOI: 10.1111/nyas.12016.
11. Dongiovanni P., Anstee Q., Valenti L. Genetic predisposition in NAFLD and NASH: impact on severity of liver disease and response to treatment // *Curr. Pharm. Des.* – 2013; 19: 5219–38. DOI: 10.2174/13816128113199990381.
12. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K. et al. Bariatric surgery and non-alcoholic Fatty liver disease: current and potential future treatments // *Front Endocrinol.* – 2014; 5: 164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164.
13. Subichin M., Clanton J., Makuszewski M. et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2015; 11: 137–41. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015.
14. Byrne C., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // *J. Hepatol.* – 2015; 62: S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
15. Prashanth M., Ganesh H., Vima M. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Assoc. Physicians India.* – 2009; 57: 205–10. DOI: 10.1155/2016/3805372.
16. Fan N., Zhang L., Xia Z. et al. Sex-specific association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients // *J. Diabetes Res.* – 2016; 2016: 3805372. DOI: 10.1155/2016/3805372.
17. Younossi Z., Anstee Q., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018; 15 (1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
18. George E., Forsyth A., Itsiopoulos C. et al. Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults // *Adv. Nutr.* – 2018; 9 (1): 30–40. DOI: 10.1093/advances/nmx007.
19. Ma J., Hennein R., Liu C. et al. Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. – 2018; 155: 107–17. DOI:10.1053/j.gastro.2018.03.038.
20. St George A., Bauman A., Johnston A. et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2009; 50: 68–76. DOI: 10.1002/hep.22940.
21. Sung K.-C., Ryu S., Lee J.-Y. et al. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver // *J. Hepatol.* – 2016; 65: 791–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.026.
22. Orzi L., Gariani K., Oldani G. et al. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016; 14 (10): 1398–411. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.036.
23. Korean Association for the Study of the Liver (KASL) KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2013; 19: 325–48. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.325.
24. Abdelmalek M., Suzuki A., Guy C. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2010; 51 (6): 1961–71. DOI: 10.1002/hep.23535.
25. Lieber C., Weiss D., Groszmann R. et al. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2003; 27 (11): 1765–72. DOI: 10.1097/01.ALC.0000093743.03049.80.
26. Younossi Z., Otgonsuren M., Henry L. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 // *Hepatology*. – 2015; 62: 1723–30. DOI: 10.1002/hep.28123.
27. Kanwal F., Kramer J., Mapakshi S. et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. – 2018; 155 (6): 1828–37. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.024.
28. Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective // *J. Hepatol.* – 2019; 70 (3): 531–44. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033.
29. Wong R., Aguilar M., Cheung R. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States // *Gastroenterology*. – 2015; 148 (3): 547–55. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
30. Angulo P., Kleiner D., Dam-Larsen S. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. – 2015; 149: 389–97. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: ITS RISK FACTORS AND IT IS AS A RISK FACTOR

**Yu. Evsyutina**, Candidate of Medical Sciences;

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

*The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) worldwide is 25%; this rate is much higher in the Russian Federation. NAFLD is closely associated with obesity, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. Patients with NAFLD have a significantly increased risk for cirrhosis, terminal liver failure requiring liver transplantation, as well as hepatocellular carcinoma and mortality (overall, cardiovascular and liver-related). The prevention and treatment of NAFLD are aimed at correcting modifiable risk factors, primarily at losing weight (by 7–10% of the baseline value) through moderate physical activity per day and a low-calorie diet.*

**Key words:** gastroenterology, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, diet, physical activity.

**For citation:** Evsyutina Yu. Non-alcoholic fatty liver disease: its risk factors and it is as a risk factor // *Vrach.* – 2019; 30 (12): 85–88. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-22>

# ГРИППФЕРОН®

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный  
**КАПЛИ и СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ**



**Экстренная профилактика  
и лечение гриппа и ОРВИ даже  
для беременных и детей  
с первых дней жизни**

-  Снижает заболеваемость в эпидсезон в 2,5-3,5 раза
-  Сокращает длительность заболевания на 30-50%
-  Значительно снижает вероятность осложнений

Биотехнологическая компания

**ФИРН М**  
[www.firmm.ru](http://www.firmm.ru)



Реклама



Per. P. N000089/01 Per. ЛП-001503

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ОТПУСК БЕЗ РЕЦЕПТА

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

# ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

[www.diaskintest.ru](http://www.diaskintest.ru)



**Высокая точность диагностики  
туберкулезной инфекции <sup>1</sup>**

**Входит в обязательные стандарты  
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет <sup>2</sup>**

**Препарат не вызывает ложноположительных  
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией <sup>3</sup>**

 **Generium**  
Pharmaceutical

АО «ГЕНЕРИУМ»,  
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10;  
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08

1. Слогодская Л.В., Сенчихина О.Ю., Никитина Г.В., Богородская Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология, 2015. – N 1. – С.99-103.

2. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017 года).

3. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011 – № 2 – С. 20-24.