

18 ФЕВ 2011

С ЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ISSN 2218-7332

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Тиазидные диуретики в лечении артериальной гипертензии

Эректильная дисфункция: современные методы диагностики

Рубцовые стриктуры желчных протоков: современное хирургическое лечение

Экстремальные и терминальные состояния

Клиническая эпидемиология и доказательная медицина

№ 2 2010



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

1

СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА

№ 2 (2), 2010

«Сеченовский вестник»
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Адрес редакции

119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1,
здание Научно-исследовательского центра,
левое крыло, 2 этаж, кабинет № 217

Телефон редакции: (495) 622-97-82

Заведующая редакцией: Лукьященко А.В.

Выпускающий редактор: Шкляева А.Л.

Верстка: Килимник А.И.

Корректор: Макеева Е.И.

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 4
Телефон: (495) 921-39-07
www.geotar.ru

Издается с 2010 года.

Тираж 1000 экземпляров. Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 15.

Отпечатано в типографии «Момент»:

141406, Московская область, г. Химки,
ул. Библиотечная, д. 11

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций в печатном
или электронном виде из журнала
«Сеченовский вестник» допускается только
с письменного разрешения учредителя и издателя

ISSN 2218-7332

Главный редактор

П.В. Глыбочко

Заместитель главного редактора

В.Н. Николенко

Ответственный секретарь

В.В. Фомин

Редакционная коллегия

Е.И. Акимова	А.А. Маркарян
Е.И. Алексеева	Ю.В. Несвижский
С.Г. Боярский	В.П. Подзолков
А.Ю. Бражников	Н.С. Подчерняева
И.Н. Денисов	В.М. Путило
Н.А. Ефименко	А.А. Свистунов
Д.В. Клюев	И.М. Чиж
И.И. Краснюк	Е.В. Ших
П.Ф. Литвицкий	Л.Ю. Юдина
И.М. Макеева	

Редакционный совет

Ю.Г. Аляев	В.П. Сергиев
А.А. Баранов	А.Н. Стрижаков
Ю.Н. Беленков	Г.Т. Сухих
Л.А. Бокерия	А.Л. Сыркин
А.И. Вялков	С.К. Терновой
Э.И. Гальперин	В.Д. Федоров
И.И. Дедов	А.Ф. Черноусов
Н.А. Лопаткин	В.И. Чиссов
Г.Г. Онищенко	Н.Н. Яхно
В.И. Покровский	

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

EDITOR-IN-CHIEF'S COLUMN

П.В. Глыбочко

Колонка главного редактора

5

P.V. Glybochko

Editor-in-chief review

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

Е.И. Чазов, Л.Г. Ратова

Тиазидные диуретики в лечении больных
артериальной гипертонией

8

E.I. Chazov, L.G. Ratova

Thiazide diuretics in treatment
of patients with arterial hypertension

В.И. Подзолков, В.А. Булатов

Эволюция представлений о поражении
сердца и почек при артериальной
гипертонии от Р. Брайта
и Е.М. Тареева до наших дней

14

V.I. Podzolkov, V.A. Bulatov

Kidney and heart involvement
in arterial hypertension: evolution
of view from R. Bright and
E.M. Tareev to present days

Л.И. Дворецкий, В.В. Желнов, Н.В. Дятлов

Клиническое значение анемии у больных
сердечной недостаточностью

22

L.I. Dvoretzky, V.V. Zhelnov, N.V. Dyatlov

Clinical significance of anemia
in patients with chronic heart failure

Т.А. Федорова, В.Н. Яковлев, Н.А. Семенов, С.Я. Тазина, А.П. Ройтман, М.К. Рыбакова

Возможности диагностики активности
воспаления при инфекционном
эндокардите

28

T.A. Fedorova, V.N. Yakovlev, N.A. Semenenko, S.Ya. Tazina, A.P. Roytman, M.K. Rybakova

Determination of activity
of inflammation in infective endocarditis

А.М. Шилов, М.В. Мельник, А.О. Осия, М.С. Дулаева

Коррекция факторов риска у пациентов
с избыточной массой тела, сочетающейся
с артериальной гипертонией

34

A.M. Shilov, M.V. Melnik, A.O. Osiya, M.S. Dulaeva

Correction of risk factors in overweight
patients with arterial hypertension

УРОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ
UROLOGY AND NEPHROLOGY

*П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Т.Г. Маркосян,
С.С. Никитин, В.А. Григорян, Э.Э. Бабалов*
Современные методы диагностики
эректильной дисфункции

43

*P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev,
T.G. Markosyan, S.S. Nikitin,
V.A. Grigoryan, E.E. Babalov*
Modern approaches of erectile
dysfunction diagnosis

Н.А. Мухин, В.В. Фомин, А.А. Пулин
Резистентность к диуретикам
как общеклиническая проблема

51

N.A. Mukhin, V.V. Fomin, A.A. Pulin
Diuretic resistance as a general clinical
problem

*Т.Е. Морозова, Е.М. Шилов,
А.В. Белобородова*
Хроническая болезнь почек
и метаболический синдром.
Возможности фармакологической
коррекции

56

*T.E. Morozova, E.M. Shilov,
A.V. Beloborodova*
Pharmacological correction
of metabolic syndrome and chronic
kidney disease

*М.С. Афанасьев, А.В. Караулов,
В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев,
Ю.В. Несвижский, Е.А. Ворopaева*
Роль врожденного иммунитета
и микроорганизмов биотопов слизистых
оболочек урогенитального тракта женщин
в патогенезе хламидийной инфекции

64

*M.S. Afanasiev, A.V. Karaulov,
V.A. Aleshkin, S.S. Afanasiev,
Yu.V. Nesvizhsky, E.A. Voropaeva*
Role of inherent immunity and
microorganisms of biotopes of mucous
membrane of women's genitourinary
tract in pathogenesis of Chlamydia
infection

Н.Д. Ахвледиани
Хирургическое лечение преждевременной
эякуляции, обусловленной короткой
уздечкой полового члена

70

N.D. Akhvlediani
Surgical treatment of premature
ejaculation, associated with short
frenulum of penis

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ
GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Э.И. Гальперин, А.Ю. Чевокин
Узловые вопросы хирургического
лечения рубцовых стриктур желчных
протоков

75

E.I. Galperin, A.Yu. Chevokin
The central questions of surgical
treatment of cicatricial stricture
of the bile ducts

*Е.Н. Герман, М.В. Маевская, О.И. Андрейцева,
В.Т. Ивашкин, А.В. Чжао*
Перспективы лечения терминальных
стадий заболевания печени в исходе
хронической инфекции вирусом гепатита С

85

*E.N. German, M.V. Mayevskaya,
O.I. Andreytseva, V.T. Ivashkin,
A.V. Chzhao*
Perspectives of treatment of terminal
liver disease in chronic HCV-infection

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

PATHOPHYSIOLOGY

П.Ф. Литвицкий
Экстремальные и терминальные
состояния. Шок

94

P.F. Litvitsky
Extreme and terminal conditions.
Shock

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

Н.И. Брико, В.И. Покровский
Эпидемиологические исследования,
клиническая эпидемиология и
доказательная медицина

106

N.I. Briko, V.I. Pokrovsky
Epidemiological studies, clinical
epidemiology and evidence-based
medicine

НАУЧНЫЕ РАБОТЫ АСПИРАНТОВ И ДОКТОРАНТОВ УНИВЕРСИТЕТА

SCIENTIFIC WORKS OF POSTGRADUATE STUDENTS AND DOCTORAL CANDIDATES OF THE UNIVERSITY

Г.П. Терещенко
Клинико-морфологические особенности
нарушений местных иммунных реакций
при гнездной алопеции с учетом
активности заболевания

112

G.P. Tereshchenko
Clinical and morphological
characteristics of disturbances of local
immune response in alopecia areata
according to the disease activity

ЮБИЛЕЙ

ANNIVERSARY

Иван Иванович Дедов
(к 70-летию со дня рождения)

118

Ivan Ivanovich Dedov
(the 70th anniversary of birth)

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Реализация программы развития нашего Университета не отделима от развития отечественного здравоохранения в целом. Выступая 9 ноября 2010 г. в Иваново на совещании по региональным программам модернизации здравоохранения, премьер-министр Российской Федерации В.В. Путин подчеркнул, что «...задача повышения качества медицинской помощи актуальна и востребована обществом». Очевидно, что решение этой задачи невозможно без радикальной модернизации всех отраслей здравоохранения, и Первый МГМУ им. И.М. Сеченова призван принять в этом процессе достойное участие.

Модернизация университетского медицинского образования должна осуществляться по нескольким направлениям. В первую очередь ближайший год будет посвящен формированию окончательной версии и внедрению в практику новых государственных образовательных стандартов, которые неизбежно потребуют если не пересмотра, то по крайней мере существенного изменения учебных программ. Учебные программы в еще большей степени должны стать соответствующими реальным запросам практики, требующим от специалиста не только теоретических знаний, но и умения их грамотно применять. В связи с этим сам процесс преподавания как на теоретических, так и на клинических кафедрах должен претерпеть определенные изменения. В рамках модернизации учебного процесса наш Университет постепенно переходит от этапа насыщения современным оборудованием и технологиями к единой стратегии их использования в рамках электронного университетского образовательного пространства. Цель создания электронного образовательного пространства – формирование постоянно доступного для обучающихся и профессорско-преподавательского состава мегаресурса, включающего учебно-методические комплексы, мультимедийные и интерактивные пособия, обновляемые в режиме реального времени. Именно в рамках университетского электронного образовательного пространства мы получаем возможность оперативно приводить учебно-методические материалы в соответствие с последними достижениями медицинской науки и практики – общеизвестно, что именно в биологии и медицине любая печатная продукция зачастую устаревает еще до ее выхода в свет. Тем не менее электронное образовательное пространство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова не призвано полностью заменить традиционные формы преподавания, среди которых работа студента, интерна, ординатора или аспиранта с книгой – учебником, учебным пособием, научной монографией – остается одной из приоритетных. Следует специально подчеркнуть, что сотрудники нашего Университета создают значительную часть



*Главный редактор, ректор ГОУ ВПО
«Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России»,
член-корреспондент РАМН,
профессор П.В. Глыбочко*

учебной литературы, использующейся сегодня в медицинских вузах.

Интеграция разрабатываемых творческими коллективами кафедр Университета учебно-методических комплексов в электронное образовательное пространство позволит существенно повысить их востребованность. Работая с отдельными составляющими учебно-методических комплексов, доступными в онлайн режиме (мультимедийные презентации, материалы вебинаров, видеозаписи и трансляции лекций и мастер-классов), пользователи электронного образовательного пространства одновременно будут знакомиться с теми его компонентами (учебники, научные монографии), полные электронные версии которых могут быть недоступными в контексте существующей нормативной базы, регламентирующей охрану авторских прав. Понятно, что в этой ситуации пользователи электронного образовательного пространства Университета будут снова и снова обращаться и к печатным версиям учебных изданий.

Трудно переоценить значение электронных образовательных технологий в совершенствовании системы послевузовского образования. С их помощью становится возможным использование значительного количества учебных часов, отведенных на сертификационные циклы и циклы тематического усовершенствования, для лекций и семинаров, проводимых в интерактивном режиме, что, в свою очередь, означает, что с их помощью можно вовлечь в процесс дистанционного образования большие территории, при этом слушатель не должен покидать рабочее место. Особую роль интернет-лекции и вебинары приобретают в ситуации, когда при их проведении активно используются различные формы обратной связи — интернет-форумы, позволяющие не только задать вопрос преподавателю, но и ознакомиться с мнением коллег, интерактивное голосование и тестирование. Послевузовское профессиональное образование, без сомнения, представляет собой одну из ключевых «точек роста» для электронного образовательного пространства нашего Университета.

Модернизация лечебного процесса в университетских клинических больницах, как и в нашей стране в целом, должна заключаться не только в обновлении лечебного и диагностического оборудования. Очень важно, чтобы его приобретение было спланированным и обоснованным, в первую очередь направленным на развитие высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи. Переоснащение должно носить системный характер — не приходится рассчитывать на то, что одно дорогостоящее современное устройство позволит устранить или скрыть все возможные дефекты лечебно-диагностического процесса. Кроме того, любые затраты, направ-

ленные на обновление материально-технического обеспечения лечебных учреждений, в том числе и университетских клинических больниц, окажутся бесполезными, если нам не удастся сохранять устойчивый поток пациентов. Расширение обслуживаемого контингента больных сегодня может быть достигнуто только за счет поиска новых каналов госпитализации, во многом — за счет последовательной работы с лечебными учреждениями регионов не только Центрального федерального округа, но и других округов. Очевидно и то, что модернизация здравоохранения невозможна без кадровых преобразований: сохраняя стабильность коллективов клинических и научных школ, следует стремиться к привлечению молодых сотрудников, в первую очередь из выпускников нашего Университета. Именно они должны приобретать навыки работы на новом оборудовании и именно им отвечать за то, чтобы лечебно-диагностическая работа в университетских клинических больницах, сохраняя традиции, усиливалась инновационной составляющей.

Научно-исследовательская деятельность подразделений Университета также должна быть подчинена задачам, решаемым в ходе модернизации здравоохранения. В связи с этим возрастает роль научных проектов, направленных на разработку «прорывных» технологий обследования и лечения, результаты которых будут способствовать совершенствованию тактики диагностики, лечения и профилактики социально значимых заболеваний. С этой точки зрения при планировании научных тем необходимо учитывать их потенциальную востребованность, в том числе коммерческую, а также возможности апробации и практического внедрения результатов. Не вызывает сомнения, что развитие научно-исследовательской работы в Университете невозможно без увеличения числа аспирантов и докторантов, в первую очередь из числа обучающихся и сотрудников нашего вуза. Обучаясь в аспирантуре или докторантуре, молодой специалист должен четко понимать не только стоящие перед ним задачи, но и перспективы дальнейшего трудоустройства, карьерного роста, осознавать престиж выбранной им специальности. От того, какие условия будут созданы в Университете для молодых преподавателей, научных сотрудников и врачей, во многом зависит то, каким будет наш Первый МГМУ им. И.М. Сеченова в XXI в.

Комплексный характер модернизации здравоохранения определяет приоритет мультидисциплинарного подхода, реализация которого в полной мере возможна именно в медицинском вузе, располагающем высококвалифицированными кадрами, собственной клинической и научно-исследовательской базой. Кооперация между представителями различных клинических и фундаментальных

дисциплин позволяет приблизиться к пониманию основополагающих общих механизмов развития и прогрессирования различных заболеваний человека, дающему ключ к разработке интегральных профилактических и терапевтических стратегий. Комплексирование тем научно-исследовательских работ кафедр, базирующихся в университетских больницах, способствует решению особенно актуальной сегодня проблемы сочетанных заболеваний — мульти- и полиморбидности, неизбежно приводящей к ухудшению долгосрочного прогноза пациентов. Мультидисциплинарный подход необходим и для того, чтобы процесс медицинского и фармацевтического образования на вузовском и послевузовском этапах стал по-настоящему непрерывным, а преемственность в изложении общих для нескольких учебных дисциплин тем стала реальностью. Платформой для реализации мультидисциплинарного подхода к организации учебного, лечебно-диагностического и научно-исследовательского процесса в медицинских вузах могут выступать научно-исследовательские институты. В нашем Университете можно назвать достаточное количество примеров того, как формирование научно-исследовательского института стало первым успешным этапом развития инновационных направлений фундаментальной и клинической медицины. Именно поэтому в Университете 1 сентября 2010 г. создан Научно-исследователь-

ский институт уронефрологии и репродуктивного здоровья человека. Уже сегодня можно говорить о том, что на его базе начала претворяться в жизнь концепция мультидисциплинарного подхода к решению актуальных научных и клинических проблем, имеющих эпидемиологическое значение и сегодня приобретающих статус угрожающих национальной безопасности.

Модернизация здравоохранения должна реализовываться на всех уровнях государственной системы здравоохранения, по существу каждый врач и провизор должен стать ее участником. Вместе с тем одним из «локомотивов» модернизации здравоохранения нашей страны должны, бесспорно, стать медицинские вузы. У нашего Университета есть все основания рассчитывать на достойное выполнение миссии флагмана этого процесса. Именно поэтому мультидисциплинарность является основополагающим принципом «Сеченовского вестника» — официального печатного издания нашего Университета.

*Главный редактор, ректор ГОУ ВПО
«Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравоохранения России»,
член-корреспондент РАМН,
профессор П.В. Глыбочко*

Е.И. Чазов

академик РАН и РАМН, генеральный директор ФГУ «РКНПК Минздравсоцразвития России»

Л.Г. Ратова

к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий ФГУ «РКНПК Минздравсоцразвития России», ответственный секретарь Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Представлены роль тиазидных диуретиков в лечении артериальной гипертензии и их влияние на долгосрочный прогноз пациентов исходя из результатов контролируемых клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тиазидные диуретики, лечение, прогноз

Role of thiazide diuretics in treatment of arterial hypertension and their influence on long-term prognosis of patients according to the results of placebo-controlled clinical studies are described.

Key words: arterial hypertension, thiazide diuretics, treatment, prognosis

Первые упоминания о диуретиках встречаются еще в работах Парацельса, который в XVI в. стал использовать в этих целях каломель и хлорид ртути. Эти препараты отличались очень слабым мочегонным эффектом и применялись вплоть до начала XX в. В 1920 г. было случайно обнаружено мочегонное действие препаратов органической ртути, применяемых для лечения сифилиса, и в клинической практике появился меркузал. Только во второй половине XX в. были разработаны современные диуретики, к числу которых относятся тиазидные, петлевые и калийсберегающие препараты. После их появления устаревшие ртутные диуретики уже не использовались из-за их высокой токсичности.

Оказывая влияние на водно-электролитный баланс, объем циркулирующей крови и тонус сосудов, диуретики практически сразу же стали использоваться как антигипертензивные средства. И по сей день они занимают важное место в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В нашей стране наиболее активно изучением и внедрением в клиническую практику диуретиков

занималась школа Евгения Михайловича Тареева в Первом Московском медицинском институте (теперь Первый Московский государственный медицинский университет). Евгений Михайлович был не только прекрасным диагностом, но и врачом с энциклопедическими знаниями проблем, которыми он занимался. Попытаться сравниться с ним было крайне трудно. Рассматривая в нашем обсуждении наиболее спорную для врача проблему места и значимости тиазидных диуретиков в лечении больных с артериальной гипертензией, мы пытались представить его по принципам Е.М. Тареева с привлечением данных различных авторов, а также крупных многоцентровых исследований и нашего опыта. Еще в 1948 г. в своей монографии «Гипертоническая болезнь» Е.М. Тареев писал, что при лечении больных гипертонической болезнью (ГБ) «надо считать рациональным применение тех сосудорасширяющих средств, которые прямо противодействуют сокращению артериол или способствуют разрушению и выделению основного прессорного гуморального фактора...». Лечить пациентов с ГБ Е.М. Тареев рекомендовал с помощью седативной

терапии, рационального режима, диеты и сосудорасширяющих средств (папаверин, сернокислая магнезия, никотиновая кислота, диуретин). Он писал, что «папаверин, диуретин находят показания также при гипертонической болезни, осложненной поражением сердца», а меркузал рекомендовал назначать больным гипертонической болезнью с задержкой жидкости [3].

Первый тиазидный диуретик (ТД) гидрохлортиазид был синтезирован в 1952 г. и уже через 4 года стал использоваться в клинической практике. Через 10 лет был впервые применен петлевой диуретик фуросемид. За последующие годы активного применения мочегонных средств был накоплен клинический опыт, а также разработаны новые классы диуретиков (осмотические, калийсберегающие). Появление ТД и обнаружение у них выраженного антигипертензивного эффекта стало основанием для разработки и внедрения в практику так называемой шаговой («stepped-care») терапии ГБ, основой которой было обязательное назначение ТД в качестве первого (основного) препарата. При недостаточной антигипертензивной эффективности рекомендовалось добавлять к ТД другие препараты (резерпин, гидралазин, гуанетидин (с 1959 г.), метилдопа (1963 г.), клонидин (1966 г.), пропранолол, β -блокаторы более поздних генераций, α -блокаторы, ИАПФ) [16, 20]. Такой подход позволил значительно снизить эффективные дозы используемых антигипертензивных препаратов, например, резерпина на 50–70%, и значительно уменьшить частоту побочных эффектов при их применении.

Сейчас рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (АГ) относят тиазидные диуретики к основным классам антигипертензивных препаратов, которые могут применяться в виде моно- или комбинированной антигипертензивной терапии. Калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона) предназначены для больных с АГ и ХСН либо после инфаркта миокарда. Преимущественные показания для лечения петлевыми диуретиками – хроническая почечная и сердечная недостаточность [1]. Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид) чаще назначаются в комбинации с блокаторами рецепторов АТ₁ (БРА) или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). При выборе фиксированных комбинированных препаратов 82% врачей предпочитают сочетание ИАПФ с диуретиком, 49% БРА с диуретиком и 39% β -блокатора (БАБ) с диуретиком [2]. Поэтому применение тиазидных диуретиков у больных АГ заслуживает особого внимания.

Первый и наиболее часто назначаемый диуретик у больных АГ – гидрохлортиазид. У больных АГ его применяют внутрь по 6,25–25 мг в сут 1 раз в день утром. Начало действия препарата

наступает через 2 ч, его пик – через 4 ч, длительность диуретического действия – около 10–12 ч, длительность антигипертензивного эффекта – 24 ч. Абсолютным противопоказанием к лечению тиазидными диуретиками является подагра. Относительные противопоказания: метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и беременность [17]. При наличии относительных противопоказаний ТД могут быть назначены пациентам с АГ в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ. Возможные побочные эффекты тиазидных диуретиков – гипокалиемия, неблагоприятное влияние на показатели липидного, углеводного и пуринового обмена. Необходимо отметить, что эти побочные эффекты отмечены на фоне длительного приема максимальных суточных доз тиазидных диуретиков в виде монотерапии.

Эффективность лечения ТД в отношении снижения артериального давления (АД) и уменьшения сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных контролируемых, сравнительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов. Результаты первых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ были опубликованы в 1970–1980-е гг. Это были плацебо-контролируемые исследования Veterans Administration Cooperative Study I, II и ANBP, в которых лечение высокими дозами гидрохлортиазида (50–100 мг/сут) пациентов среднего возраста привело к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 5, 12, 17]. В последующем, по данным метаанализа 11 исследований, в которых применялись высокие дозы диуретиков, было доказано снижение частоты мозгового инсульта (МИ), ХСН и сердечно-сосудистой смертности [27]. В дальнейших исследованиях, проводимых в 1980–1990-е гг., тиазидные диуретики назначались уже в меньших дозах (12,5–25 мг/сут), в них принимали участие пациенты старшего возраста, а часть исследований включала больных с изолированной систолической артериальной гипертонией (ИСАГ). В плацебо-контролируемом исследовании EWPHE у пациентов старше 60 лет лечение гидрохлортиазидом в дозе до 25 мг/сут и триамтереном 50 мг/сут привело к достоверному уменьшению сердечно-сосудистой смертности и несмертельных цереброваскулярных осложнений [9]. В исследовании STOP-Hypertension у пациентов с АГ в возрасте 70–84 лет лечение ТД также позволило снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них [11]. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований с ТД подтвердил их эффективность в отношении снижения риска развития МИ, ХСН и сердечно-сосудистой смертности [26].

Но сейчас мы имеем 5 основных групп антигипертензивных препаратов, поэтому более важ-

ным представляется сравнительная эффективность ТД с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция (АК) и β -блокаторами. В сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях было доказано, что лечение тиазидными диуретиками равно эффективно в отношении снижения АД, уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и хорошо переносится по сравнению с представителями других классов антигипертензивных препаратов. Например, по данным исследования MRC Substudy, у больных, лечившихся ТД, достоверно снизился риск развития МИ и всех сердечно-сосудистых осложнений, в то время как у пациентов, принимавших атенолол, этого не произошло [21]. В исследовании TOMHS не было выявлено различий по снижению АД на фоне лечения β -блокатором, ИАПФ, АК, ТД и α -блокатором. Но лечение тиазидным диуретиком оказало лучший кардиопротективный эффект и сопровождалось меньшей частотой развития побочных явлений [24]. В исследовании ALLHAT величина АД через 5 лет лечения была достоверно ниже в группе ТД (134/75 мм рт. ст.) по сравнению с амлодипином (135/75 мм рт. ст.; $p < 0,05$) и лизиноприлом (136/75 мм рт. ст.; $p < 0,001$). Хотя различие составляло всего 1–2 мм рт. ст., это привело к тому, что число больных, достигших целевого уровня АД на фоне терапии ТД (68,2%) было больше, чем на лизиноприле (61,2%; $p < 0,001$), и таким же, как на амлодипине (66,3%; $p < 0,09$) [22]. В результате тиазидный диуретик лучше уменьшал риск развития инсульта ($p < 0,05$) и всех сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,01$) по сравнению с ингибитором АПФ. Однако не стоит забывать, что в этом исследовании около $1/3$ больных были афроамериканцы, у которых лечение ИАПФ малоэффективно, а препаратами выбора являются ТД, что не могло не сказаться на полученных результатах. При анализе исследований, в которых ТД применялся в составе комбинированной терапии, также не было достоверно доказано преимуществ комбинации «новых» (АК, ИАПФ) антигипертензивных препаратов по сравнению со «старыми» (ТД, БАБ) [8, 13–15]. Так, в антигипертензивной части ASCOT-BPLA сравнивалось влияние «старого» (БАБ±диуретик) и «нового» (АК±ИАПФ) режимов антигипертензивной терапии на частоту нефатального ИМ и фатальной ИБС [7]. Исследование было досрочно завершено из-за выявленного преимущества лечения амлодипином/периндоприлом перед атенололом/тиазидом по основным сердечно-сосудистым событиям (фатальный/нефатальный МИ, $p < 0,001$; все сердечно-сосудистые события и реваскуляризация, $p < 0,0001$; сердечно-сосудистая смертность, $p < 0,01$) и общей смертности ($p < 0,01$) [7]. Но полученные результаты очень сомнительны, так как они могут быть обуслов-

лены взаимодействием между антигипертензивными препаратами и статинами (большинство больных принимали статины). Лечение в группе «старого» режима начиналось со старого β -блокатора, который необходимо было принимать 2 раза в сутки, а в группе «нового» режима использовался современный АК третьего поколения. Поэтому неизвестно, какими были бы результаты этого исследования, если бы из β -блокаторов были выбраны бисопролол или небиволол, а из АК — нифедипин. А по результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, лечение низкими дозами тиазидных диуретиков по сравнению с терапией ИАПФ или АК более эффективно снижает риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,05$), в том числе ХСН ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) и инсульта ($p < 0,05$ только для ИАПФ) при сопоставимой безопасности терапии [26].

Основные аргументы противников применения тиазидных диуретиков для лечения больных АГ — возможность отрицательного влияния на метаболические показатели и гипокалиемию. На самом деле, по данным первых исследований с ТД, постоянное их применение приводило к достоверному повышению риска развития сахарного диабета (СД). Однако необходимо помнить, что ТД применялись в этих исследованиях в очень высоких дозах (50–100 мг/сут), что и привело к развитию побочных эффектов. Использование низких доз ТД (12,5–25 мг/сут) в других проектах не сопровождалось ростом числа новых случаев СД. Например, в исследовании ARIC ($n=13877$) лечение низкими дозами ТД по сравнению с отсутствием лечения не сопровождалось увеличением частоты СД, так же как и ИАПФ и АК [10], в то время как лечение β -блокатором спровоцировало рост числа новых случаев диабета ($p < 0,05$). Конечно, можно апеллировать к исследованию ALLHAT, в котором СД реже развивался у пациентов, леченных амлодипином и лизиноприлом по сравнению с хлорталидоном [26]. Но величина глюкозы натощак при окончании этого исследования определялась только у 38% пациентов, что не позволяет говорить о достоверности полученных результатов. В то же время метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований ($n=158\,709$, из них 33\,395 пациентов с СД) не выявил никаких различий по влиянию на сердечно-сосудистые осложнения и смертность у пациентов с АГ в зависимости от наличия СД на фоне лечения ИАПФ, АК, БРА и ТД/ β -блокаторами. Основным фактором, влиявшим на ССО и смертность, оказалась более низкая величина АД у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ($p=0,03$) [6]. Вызывает сомнения и утверждение об однозначно отрицательном влиянии длительной терапии ТД на показатели липидного

обмена. Известно, что у части пациентов при лечении высокими дозами тиазидных диуретиков возможно повышение величины общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на 5–7% от исходного уровня [23]. Однако в больших рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено повышения величины общего холестерина на фоне терапии тиазидными диуретиками по сравнению с плацебо [23]. Результаты исследований, сравнивавших комбинированную антигипертензивную терапию, сложно оценить, так как они в равной степени могут отражать положительный эффект одного препарата, отрицательный другого (β -блокаторы) и сложение эффектов при их совместном использовании. Таким образом, лечение низкими дозами тиазидных диуретиков успешно справляется с основной целью лечения больного АГ, состоящей в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, и, как правило, не сопровождается значимым ухудшением показателей углеводного и липидного обмена. Поэтому клиническое значение возможного отрицательного влияния ТД на метаболические показатели, скорее всего, невелико, особенно если они назначаются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ.

Вторым существенным аргументом против лечения больных АГ тиазидными диуретиками считается гипокалиемия, которая может спровоцировать различные нарушения ритма сердца. Вероятность развития гипокалиемии и степень ее выраженности зависят от многих факторов, из которых определяющими являются исходное содержание калия в организме, используемые дозы и длительность приема препарата. Также не доказан факт увеличения частоты желудочковых нарушений ритма сердца на фоне терапии ТД. В хорошо спланированном исследовании с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 24 и 48 ч не выявлено достоверного увеличения желудочковых нарушений ритма сердца даже на фоне приема больших доз (100 мг/сут) гидрохлортиазида [25]. Минимальное влияние на уровень калия в сыворотке крови оказывает гидрохлортиазид в дозе 6,25–12,5 мг/сут при ежедневном приеме. Таким образом, неблагоприятное влияние длительного лечения низкими дозами ТД на показатели углеводного, липидного и электролитного состава крови минимально и не является клинически значимым, особенно если они применяются в составе комбинированной терапии.

Ошибочно утверждение о том, что индапамид – единственный метаболически нейтральный диуретик, не вызывающий ухудшения состояния углеводного, липидного обмена и гипокалиемию, так как оно не было доказано в больших контролируемых исследованиях. Однако

существует маленькое, но хорошо спланированное двойное слепое рандомизированное исследование, где авторы сравнили лечение гидрохлортиазидом в дозе 25 мг/сут и индапамидом 2,5 мг/сут у 44 пациентов с АГ в течение 6 мес. Оба диуретика эффективно снижали АД и не оказывали достоверного влияния на величину общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, аполипопротеинов А1 и В. Величина триглицеридов у пациентов, рандомизированных в группу гидрохлортиазида и индапамида была исходно сопоставимой (1,5 и 1,3 ммоль/л, соответственно), но к окончанию исследования она стала достоверно больше в группе индапамида ($p < 0,05$). Величина калия достоверно снизилась на 0,5 ммоль/л ($p < 0,001$), а величина мочевой кислоты повысилась ($p < 0,05$) одинаково в обеих группах [30]. В другом рандомизированном исследовании с ослепленными конечными точками изучили влияние комбинированной терапии ИАПФ фозиноприлом с гидрохлортиазидом (12,5 мг/сут) или индапамидом (2,5 мг/сут) на метаболические показатели у пациентов с АГ и СД. Исходно все оцениваемые показатели в обеих группах были сопоставимы. Антигипертензивная эффективность добавления обоих диуретиков к фозиноприлу была одинаковой. Также не было выявлено различий по влиянию на показатели липидного профиля и отношению альбумин/креатинин. По окончании лечения в группе индапамида величина калия в плазме крови была достоверно ниже ($4,3 \pm 0,1$ против $4,5 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,01$), а гликированного гемоглобина HbA1c достоверно выше ($7,8 \pm 0,4$ против $7,2 \pm 0,3\%$; $p < 0,01$), чем в группе гидрохлортиазида. Различий по частоте развития побочных явлений не было. Авторы этих исследований сделали вывод, что лечение низкими дозами гидрохлортиазида (12,5–25 мг/сут) по антигипертензивному эффекту и влиянию на основные метаболические показатели не отличаются от индапамида [18]. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть это утверждение, необходимо провести большое длительное рандомизированное исследование.

Еще одним доводом в пользу терапии гидрохлортиазидом является его способность повышать плотность костной ткани за счет уменьшения экскреции ионов кальция с мочой, хотя этот его положительный эффект обсуждается редко [28, 31]. Изменение плотности кости на фоне лечения гидрохлортиазидом имеет дозозависимый характер и более выражено у женщин [19]. Однако важнее, что терапия гидрохлортиазидом, по данным когортного исследования ($n=7891$), у пациентов старше 55 лет приводит к достоверному снижению риска перелома шейки бедра по сравнению с больными, не получавшими лечения диуретиками,

и этот эффект сохранялся еще 4 мес после прекращения лечения [29].

Таким образом, ТД оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, АК и β -блокаторами, а также эффективно снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Для ТД, особенно в высоких дозах, подтверждена возможность неблагоприятного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена и величину калия в плазме крови. Однако эти изменения не выражены и не оказывают значимого влияния на снижение риска ССО. Эффективность и безопасность комбинированной терапии низкими дозами ТД с ИАПФ или БРА не ставится под сомнение и может использоваться для достижения целевого уровня АД даже у больных СД.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. Прил. 2. – 2008. – Т. 7, № 6.
2. *Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др.* Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III // Системные гипертензии. – 2010. – № 1. – С. 8–15.
3. *Тареев Е.М.* Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз, 1948.
4. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg // JAMA. – 1967. – Vol. 202, N 11. – P. 1028–1034.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // JAMA. – 1970. – Vol. 213, N 7. – P. 1143–1152.
6. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration; Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 1410–1419.
7. *Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., for the ASCOT investigators.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
8. *Dahluf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
9. *Fletcher A., Amery A., Birkenhager W. et al.* Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly // J. Hypertens. – 1991. – Vol. 9, N 3. – P. 225–230.
10. *Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al.* Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905–912.
11. *Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al.* Key learnings from the STOP-Hypertension study: an update on the progress of the ongoing Swedish study of antihypertensive treatment in the elderly // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1991. – Suppl. 6. – P. 1253–1255.
12. *Hansson L., Dahlof B., Ekblom T. et al.* Prognostic factors in the treatment of mild hypertension. The Management Committee of the Australian National Blood Pressure Study // Circulation. – 1984. – Vol. 69. – P. 668–676.
13. *Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 359–365.
14. *Hansson L., Lindholm L.H., Ekblom T. et al.* Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1756.
15. *Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 611–616.
16. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management / Eds J.H. Laragh, B.M. Brenner. – N.Y.: Raven Press, 1990.
17. *Kaplan N.M.* Clinical Hypertension. 10th ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2010.
18. *Krum H., Skiba M., Gilbert R.E.* Comparative metabolic effects of hydrochlorothiazide and indapamide in hypertensive diabetic patients receiving ACE inhibitor therapy // Diabet. Med. – 2003. – Vol. 20, N 9. – P. 708–712.
19. *LaCroix A.Z., Ott S.M., Ichikawa L. et al.* Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133. – P. 516–526.
20. *Mc Mahon F.G.* Management of Essential Hypertension. – Mt. Kisko: Futura Publishing, 1978.
21. Medical research council working party. Medical research council trial to treatment of hypertension in older adults: principal results // BMJ. – 1992. – Vol. 304. – P. 405–412.
22. 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. — Vol. 288. — P. 2981–2997.
23. Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension: the argument for // J. Clin. Hypertens (Greenwich). — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 111–116.
24. Neaton J.D., Grimm R.H.Jr, Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group // JAMA. — 1993. — Vol. 270. — P. 713–724.
25. Papademetriou V., Burris J.F., Notargiacomo A. et al. Thiazide therapy is not a cause of arrhythmia in patients with systemic hypertension // Arch. Intern. Med. — 1988. — Vol. 148. — P. 1272–1276.
26. Psaty B., Lumley T., Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 2534–2544.
27. Psaty B.M., Smith N.S., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 739–745.
28. Reid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J. et al. Hydrochlorothiazide Reduces loss of Cortical Bone in Normal Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 362–370.
29. Schoofs M.W., van der Klift M., Hofman A. et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 139. — P. 476–482.
30. Spence J.D., Huff M., Barnett P.A. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison // Can. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 7, N 1. — P. 32–37.
31. Wasnich R., Davis J., He Y. et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women // Osteoporos. Int. — 1995. — Vol. 5, N 4. — P. 247–251.

В.И. Подзолков

д.м.н., профессор, начальник управления послевузовского и дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.А. Булатов

к.м.н., докторант кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ОТ Р. БРАЙТА И Е.М. ТАРЕЕВА ДО НАШИХ ДНЕЙ

Представлена эволюция представлений о патогенезе и подходах к лечению поражения сердца и почек при артериальной гипертонии в рамках единого континуума.

Ключевые слова: артериальная гипертония, органы-мишени, сердце, почка, кардиоренальный континуум, гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия

Evolution of concepts of pathogenesis and treatment of heart and kidney involvement as integrated continuum are described.

Key words: arterial hypertonia, target organ, heart, kidney, cardio-renal continuum, left ventricular hypertrophy, microalbuminuria

В 1939 г. Е.М. Тареев в первом советском учебнике по внутренним болезням под редакцией его учителя проф. М.П. Кончаловского в главе «Гипертоническая болезнь» подчеркивал роль поражения почек и сердца в генезе и эволюции малоизученного на то время заболевания. Е.М. Тареев отметил, что эссенциальная артериальная гипертония (АГ) или гипертоническая болезнь (ГБ), чаще всего «импонирующая» сердечными или почечными симптомами, тем не менее является еще и заболеванием «системы малых сосудов». В качестве аргумента приводился фрагмент выступления на Британском королевском медицинском обществе английских ученых Гелла и Сеттона, которые доложили случай сморщенной почки у больного АГ. Гелл так характеризовал участие сосудов в патологическом процессе: «Узкие

концепции всегда приводят к опасным выводам. Изучающий патологические процессы без достаточной перспективы удовлетворится тем, что вы видите на этом столе. В этом сосуде вы видите колоссально гипертрофированное сердце и резко сморщенную почку. Брайт считал доказанным, что гибель почечной паренхимы является причиной гипертрофии сердца. Я же полагаю, что в этот сосуд следовало бы поместить капилляры всего тела, и, будь это возможным, всего человека с его сердцем и почками, и тогда мы получили бы более правильный взгляд на причину гипертрофии сердца и заболевания почек». Мы знаем теперь вполне определенно, что артериосклеротические изменения при нефроангиосклерозе не ограничиваются одними почками, а обнаруживаются и в других органах резюмировал Е.М. Тареев.

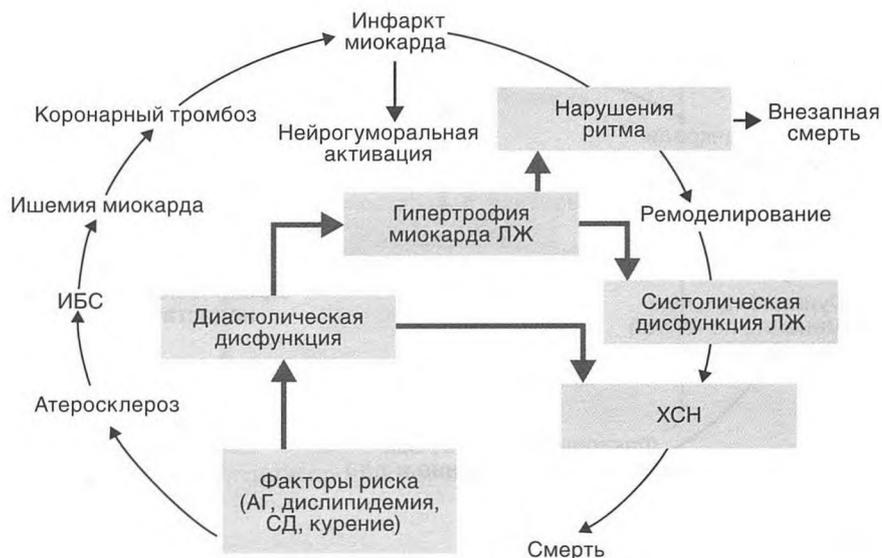


Рис. 1. Сердечно-сосудистый континуум и его «гипертонический каскад»

За последние десятилетия общепризнанной стала концепция сердечно-сосудистого континуума. Все чаще говорят о почечном, или ренальном, континууме. Некоторые авторы описывают гормональный континуум женского здоровья, кардиоренальный и даже кишечный континуум в рамках сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В настоящей статье рассмотрены изменения, происходящие в основных органах-мишенях артериальной гипертензии (АГ), сердце и почках, в аспекте сердечно-сосудистого и почечного континуума.

Сердечно-сосудистый и почечный континуум

Сердечно-сосудистый континуум, впервые описанный в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, представляет собой непрерывную цепь развития ССЗ от факторов риска до гибели пациента [13, 14]. Факторы риска (АГ, дислипидемия, сахарный диабет) способствуют развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), которая может осложниться развитием инфаркта миокарда (ИМ) с возникновением хронической сердечной недостаточности (ХСН), ее прогрессированием до терминальной стадии и последующей гибелью пациента.

Возможны и более короткие пути сердечно-сосудистого континуума, например, ИМ—нарушения сердечного ритма—внезапная смерть. Более того, сердечно-сосудистый континуум может достигнуть своего финала, минуя фазу коронарного атеросклероза и ИБС. Ключевую роль в этом сценарии, который мы предлагаем называть «гипертоническим каскадом», играет гипертоническое поражение сердца (рис. 1).

Одним из ранних проявлений поражения сердца при АГ является диастолическая дисфунк-

ция (ДД), которая иногда предшествует развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [30]. В основе ее развития лежат два основных механизма: нарушение активного расслабления кардиомиоцитов (на ранних этапах) и увеличение жесткости миокарда за счет явлений фиброза (на более поздних) [23, 30]. ДД может иметь самостоятельное значение в развитии ХСН: около 50% больных с ХСН имеют ДД при нормальной систолической функции ЛЖ [4]. Следующим этапом сердечно-сосудистого континуума является развитие систолической дисфункции в результате уменьшения амплитуды и скорости сокращения кардиомиоцитов и миокардиального фиброза. По данным Фрамингемского исследования, ГЛЖ, выявленная при ЭКГ, увеличивает риск ХСН в 15 раз у мужчин и в 12,8 раз у женщин [24].

Еще один «короткий» путь развития сердечно-сосудистого континуума связан с повышенным риском развития нарушений ритма сердца и внезапной смерти у больных с гипертоническим поражением сердца [17].

Взаимоотношения между АГ и почками по-прежнему являются темой дискуссий. Является ли нефрон причиной, «жертвой» и/или «соучастником» в развитии АГ? [36]. Оставив за рамками настоящей статьи эти дискуссии, отметим, что сахарный диабет (СД) и АГ являются, соответственно, первым и вторым по значимости факторами риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [43].

Изменения, происходящие в почках, также можно представить в виде континуума (рис. 2). Одним из наиболее ранних проявлений гипертонического поражения почек являются функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гиперперфузии и гипер-



Рис. 2. Почечный континуум

тензии. В условиях их длительного существования развиваются структурные изменения, которые затрагивают почечные клубочки и сосуды. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока и ишемии, а также гибели части клубочков. При критическом уменьшении количества функционирующих клубочков развиваются адаптивные изменения в оставшихся нефронах, направленные на поддержание экскреторной функции почек. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессии нефропатии. Передача повышенного АД на интактные клубочки, развитие клубочковой гиперперфузии и гипертензии приводят к структурным изменениям, дальнейшему снижению почечной функции с развитием терминальной ХПН и гибелью больного [21, 25, 31].

Почечный континуум может быть представлен в ином виде, с точки зрения клинико-лабораторных маркеров нефропатии, отражающих описанные патофизиологические механизмы: микроальбуминурия—протейнурия—начальная ХПН—терминальная ХПН.

Патоморфология гипертонического поражения сердца и почек

Изменения, происходящие в гипертоническом сердце, затрагивают все его клеточные и неклеточные элементы: кардиомиоциты, межклеточный матрикс (фибробласты, макрофаги, тучные клетки) и коронарные сосуды. Подобным образом поражение почек при АГ характеризуется изменениями в почечных клубочках (гломерулосклероз), интерстиции, а также крупных и мелких сосудах (артерио- и артериолосклероз).

Основные функциональные элементы сердца, кардиомиоциты (КМЦ), увеличиваются в диаметре и длине. Их число и количество клеточных слоев,

как правило, не изменяются. Увеличение размеров КМЦ происходит за счет активизации синтетической функции клеток и накопления белка, а также увеличения числа внутриклеточных органелл. Наряду с процессами гипертрофии КМЦ происходит их прогрессирующая гибель вследствие апоптоза, в результате число мышечных клеток миокарда может необратимо уменьшаться [2, 29].

Гипертрофия КМЦ сопровождается изменениями межклеточного матрикса — происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса и развивается фиброз. Именно фиброз (интерстициальный и периваскулярный в случае АГ) является отличительной чертой патологической дезадаптивной гипертрофии [46].

Существенные изменения претерпевают и коронарные сосуды — как крупные артерии, так и мелкие интрамуральные сосуды. В результате снижения резерва коронарного кровотока ГЛЖ может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий. В крупных артериях происходит пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток интимы, гиперплазия и/или гипертрофия гладкомышечных клеток меди, а также фиброз. В результате нарушается способность сосудов к дилатации в ответ на нейрогуморальные стимулы и увеличивается соотношение стенки к просвету сосуда, что способствует развитию ишемии миокарда. Изменения в системе микроциркуляции характеризуются уменьшением плотности микросудистой сети миокарда (рарефикация), в результате чего ухудшается кровоснабжение сердечной мышцы, и увеличивается диффузионное расстояние между капиллярами и клетками [32, 38].

Для гипертонического поражения почек характерны фокальные изменения клубочков с форми-

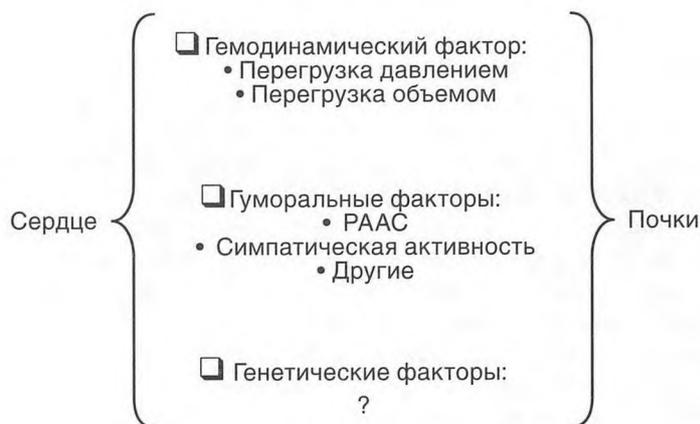


Рис. 3. Факторы, участвующие в развитии и прогрессировании поражения сердца и почек

рованием гетерогенности популяции нефронов — нормальные клубочки чередуются с ишемизированными, коллабировавшими, атрофированными и гипертрофированными. В пораженных клубочках обнаруживаются утолщение и сморщивание стенок капилляров, а также разрушение базальной мембраны [9, 42].

Наиболее выраженные изменения обнаруживаются в почечных сосудах. Специфичным сосудистым признаком нефросклероза является поражение средних и мелких артерий (артериосклероз). В них обнаруживаются гипертрофия мышечного слоя, утолщение и фиброз интимы за счет отложений гиалина, утолщение и расщепление внутренней эластической мембраны. В результате утолщается стенка сосуда и уменьшается его просвет [25, 36, 47].

Существенные изменения также обнаруживаются в интерстиции почек. Наиболее характерны развитие фиброза, скопление воспалительных клеток, появление зон канальцевой атрофии, чередующихся с зонами гипертрофии канальцев [25, 36].

Механизмы развития гипертонического поражения сердца и почек

Среди механизмов, вовлеченных в развитие гипертонического поражения сердца и почек, можно выделить гемодинамические и негемодинамические. Последние включают нейрогуморальные и генетические (рис. 3).

Гемодинамический механизм

Гемодинамический механизм является одним из наиболее значимых в развитии гипертонического поражения сердца. Ряд исследователей считает, что механическое растяжение клеток миокарда приводит к усилению синтеза белка и экспрессии некоторых генов роста. В качестве механорецепторов рассматриваются трансмембранные белки семейства интегринов, перенос механического стимула в биохимические реакции, очевидно,

происходит с помощью протеинкиназных путей. Другие исследователи не признают, что перегрузка ЛЖ может непосредственно стимулировать синтез белка, и полагают, что этот процесс происходит с обязательным участием нейрогуморальных механизмов, в первую очередь локальной (тканевой) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелинов и симпато-адреналовой системы (САС) [29, 48].

Гемодинамические механизмы также играют существенную роль в развитии и прогрессировании гипертонического поражения почек. Можно выделить 2 принципиальных механизма: 1) клубочковая ишемия и 2) клубочковая гипертензия. 1-й механизм («традиционный») заключается в развитии структурных изменений почечных сосудов с сужением их просвета и появлением клубочковой ишемии. 2-й механизм связан с повышенным внутрисклубочковым давлением. Длительное повышение АД в сочетании с наследственно обусловленным нарушением ауторегуляции тонуса клубочковых артериол приводит к развитию хронической клубочковой гиперперфузии и гипертензии. В этих условиях развиваются структурные изменения клубочков (гломерулосклероз). Гибель или значительное нарушение функции части нефронов приводит к становлению компенсаторных механизмов с целью поддержания экскреторной функции почек: повышению системного АД и дилатации афферентных артериол интактных нефронов. Однако с течением времени гиперфльтрация приводит к структурным изменениям этих нефронов и дальнейшему усугублению ХПН [21, 31].

Негемодинамические механизмы

Целый ряд негемодинамических механизмов участвует в развитии и прогрессировании поражения сердца и почек.

Пожалуй, наибольшее внимание уделяется РААС. Активация локальной РААС сердца посредством

протеинкиназных механизмов вызывает пролиферативную активность в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках периферических сосудов. Ангиотензин II (АП II), а также альдостерон, стимулируют синтез белков межклеточного матрикса фибробластами и подавляют активность металлопротеиназ, ответственных за их деградацию [3, 27].

Активация РААС в почках приводит к развитию клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы, нарушению проницаемости стенки клубочковых капилляров, контракции мезангиальных клеток, ведущей к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активации факторов роста и высвобождению цитокинов, а также усилению перекисного окисления липидов [19, 37].

Определенное значение в развитии гипертензивных изменений в сердце и почках имеет САС. Экспериментальные результаты указывают на то, что активация САС сопровождается кардиотрофическими явлениями и может способствовать развитию ГЛЖ. По некоторым данным, катехоламины могут вызывать некроз миоцитов, а также оказывать влияние на межклеточный матрикс: индуцировать факторы роста фибробластов и разрушать коллагеновую сеть. На уровне почек увеличение симпатической активности приводит к нарушению почечной гемодинамики посредством α_1 -обусловленной вазоконстрикции, увеличению высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток, усилению реабсорбции натрия. Однако значение САС в прогрессировании ГЛЖ и нефропатии полностью не установлено и требует дальнейшего изучения [12, 15, 26].

Определенное значение в развитии изменений сердца и почек могут иметь и другие факторы, такие как соматотропный гормон, инсулин и инсулиноподобный фактор, паратгормон, эндотелин-1 и другие вазоактивные эндотелиальные факторы.

Продолжается изучение роли *генетических факторов* в эволюции органов-мишеней АГ. Однако результаты исследований нередко оказываются противоречивыми. Наибольшее число исследований было посвящено изучению полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В ряде исследований было показано, что I/D полиморфизм связан с ГЛЖ. Между тем данные, полученные в первых работах, в последующем были поставлены под сомнение более крупными исследованиями. Метаанализ, проведенный J.A. Staessen et al., включивший в общей сложности 3285 пациентов, дал неубедительные результаты [40]. В некоторых работах показано, что генотип DD взаимосвязан с более быстрыми темпами снижения почечной функции у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией [1].

Изучена взаимосвязь между ГЛЖ и полиморфизмом генов, кодирующих другие компоненты РААС. Не было получено убедительных данных

в пользу значимости полиморфизма гена ренина, противоречивые результаты дали исследования мутаций гена ангиотензиногена (M235T-полиморфизм и T174M-полиморфизм). Не полностью установлена и требует дальнейшего изучения роль A1166C-полиморфизма гена AT₁-рецептора и G1675A-полиморфизма AT₂-рецептора. В нескольких работах была показана взаимосвязь между полиморфизмом M235T гена ангиотензина и развитием нефропатии. E. Coll et al. показали, что полиморфизм A1166C гена AT₁-рецептора связан с предрасположенностью к более быстрому прогрессированию ХПН [11], однако в других работах подобной взаимосвязи обнаружено не было.

Продолжается изучение значения полиморфизма генов альдостерон-синтазы, β_2 -адренорецепторов, протеина G, NO-синтазы в развитии поражения органов-мишеней АГ [1].

Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом. Интегральные маркеры поражения органов-мишеней артериальной гипертензии

Существует тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом (рис. 4). Именно поэтому некоторые авторы прибегают к термину «кардиоренальный континуум», который, на наш взгляд, не вполне оправдан.

ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с ХПН. К сердечно-сосудистым факторам риска, обычным для общей популяции (распространенность которых даже выше у данной категории пациентов), добавляются гемодинамические и метаболические особенности, характерные для ХПН (перегрузка объемом, анемия, гиперпаратиреоз, электролитные нарушения, окислительный стресс) [20]. В то же время нарушения почечной функции играют важную роль в патогенезе ХСН [34]. Уже на ранних стадиях ХСН отмечаются нарушения функции почек со снижением функционального почечного резерва [22, 45]. По мере эволюции заболевания прогрессирует уменьшение почечного плазмотока и СКФ. По некоторым данным, показатели нарушенной функции почек являются более важными предикторами сердечно-сосудистой смертности, чем параметры сердечной деятельности [16].

О тесной взаимосвязи между сердечно-сосудистым и почечным континуумом свидетельствует существование целого ряда клинико-лабораторных показателей, являющихся интегральными маркерами поражения сердца и почек, а также других органов-мишеней.

Гипертрофия левого желудочка является доказанным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность ГЛЖ в 3–4 раза выше у паци-

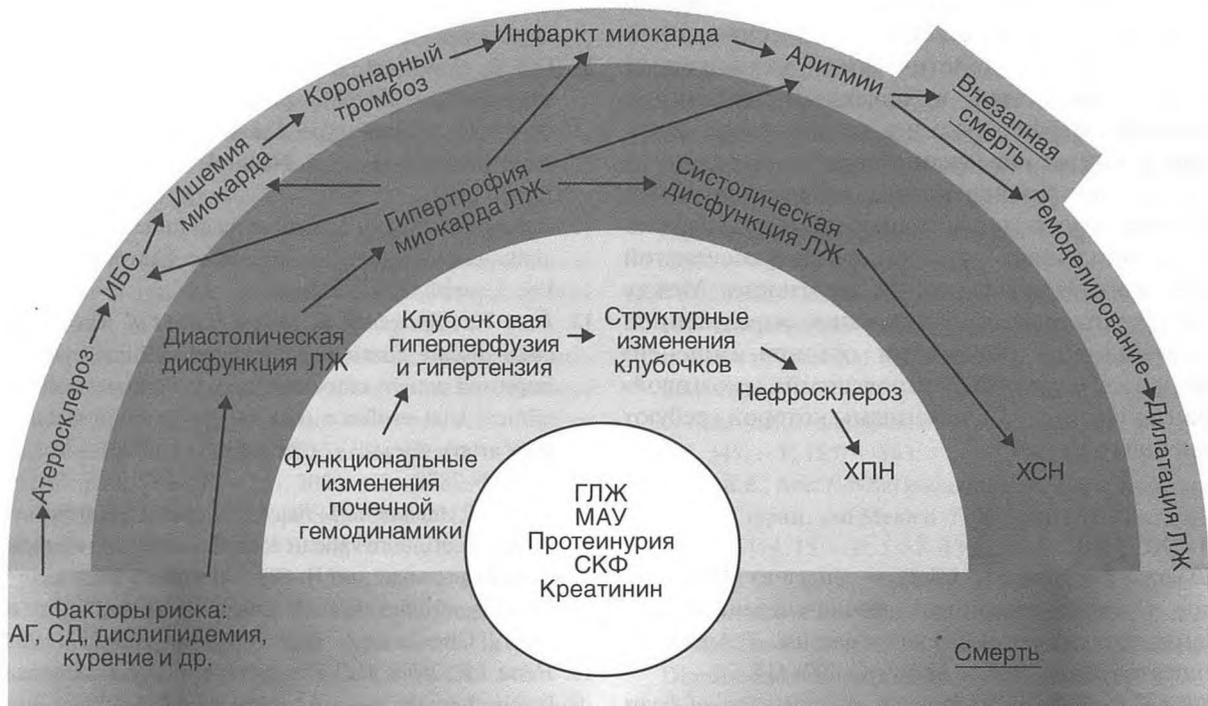


Рис. 4. Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом

ентов с ХПН, чем с нормальной функцией почек при сопоставимом уровне АД [33]. Более чем $2/3$ пациентов с ГЛЖ, находящихся на диализе, умирают от сердечной недостаточности или внезапной смерти, а 5-летняя смертность возрастает с 23 до 52%, если индекс массы миокарда ЛЖ превышает 125 г/м^2 [39].

Протеинурия является самым сильным предиктором прогрессирования диабетической и недиабетической нефропатии и развития терминальной ХПН [33, 41]. Кроме того, протеинурия является маркером повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Впервые этот факт был установлен во Фрамингемском исследовании и впоследствии подтвержден в ряде других работ [7, 18].

Данные, полученные в ходе крупных исследований, показывают, что повышенный **уровень креатинина крови** является мощным независимым сердечно-сосудистым фактором риска. Так, в исследовании НОТ уровень креатинина оказался наиболее значимым фактором риска смертности в сравнении с другими показателями [49]. Большое значение как предикторов сердечно-сосудистого риска имеют также **клиренс креатинина и СКФ**.

Микроальбуминурия (МАУ), субклиническая экскреция альбумина, взаимосвязана с прогрессированием нефропатии и расценивается как маркер функциональных нарушений почечной гемодинамики и ранних структурных изменений [5, 6, 10, 35, 44]. Более того, иногда МАУ обнаруживает у здоровых лиц и предшествует развитию АГ. МАУ достоверно

взаимосвязана с сердечно-сосудистыми факторами риска (инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, избыточной массой тела и др.) у пациентов с АГ и даже здоровых лиц. МАУ коррелирует с уровнем АД и обратно коррелирует со степенью ночного снижения АД. У пациентов с МАУ чаще выявляют ГЛЖ, концентрическую геометрию ЛЖ. Более того, наличие МАУ, гиперперфузии и гиперфильтрации взаимосвязано с ранними проявлениями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [5]. Нами была обнаружена непрерывная взаимосвязь между массой миокарда ЛЖ и уровнем экскреции альбумина у пациентов без ГЛЖ и МАУ с недавно выявленной АГ [8]. Показано также наличие взаимосвязи между МАУ и ССЗ, такими как ИБС, ИМ, систолическая дисфункция и ХСН, однако она относительно слаба.

Согласно одной из гипотез, МАУ является почечным выражением генерализованной сосудистой, или эндотелиальной дисфункции. В действительности эндотелиальная дисфункция является общим механизмом развития ССЗ и одним из ранних этапов атерогенеза [28]. Являясь универсальным процессом в сосудистой системе, затрагивая в том числе капилляры клубочков, эндотелиальная дисфункция может объяснить взаимосвязь между МАУ, сердечно-сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистой заболеваемостью.

Таким образом, можно проследить существенные сходства морфологических изменений в сердце и почках в процессе развития сердечно-сосудистого и почечного континуума. Возникновение и прогресс-

сирование изменений в сердце и почках во многом обусловлены сходными гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими механизмами. Сердечно-сосудистый и почечный континуум развиваются параллельно и в тесной взаимосвязи. Ранние маркеры вовлечения сердца коррелируют с начальными проявлениями вовлечения почек, на более поздних этапах взаимосвязи прослеживаются на ином уровне — уровне сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности. Между тем нельзя отрицать существование определенной избирательности поражения органов-мишеней» (в частности «сердечный», «почечный», «мозговой» варианты течения АГ), механизмы которой требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериал. гипертензия. — 2002. — № 8. — С. 107–114.
2. Adler C.P. Polyploidization and augmentation of heart muscle cells during normal cardiac growth and in cardiac hypertrophy // The Development and Regenerative Potential of Cardiac Muscle / Eds J.O. Oberpriller, J.C. Oberpriller, A. Mauro. — Edition Chur: Harwood Academic Publishers, 1991. — P. 227–252.
3. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Press. — 2001. — Vol. 10. — P. 288–298.
4. Banerjee P., Clark A.L., Nikitin N., Cleland J.G. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? // Eur. J. Heart Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 427–431.
5. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34. — P. 973–995.
6. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 1325–1333.
7. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 366–372.
8. Bulatov V.A., Stenehjem A., Os I. Left ventricular mass assessed by electrocardiography and albumin excretion rate as a continuum in untreated essential hypertension // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 1473–1478.
9. Caetano E.R., Zatz R., Saldanha L.B., Praxedes J.N. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 171–176.
10. Campese V.M., Bianchi S., Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2000. — Vol. 9. — P. 143–147.
11. Coll E., Campos B., Gonzalez-Nunez D. et al. Association between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 and progression of chronic renal insufficiency // J. Nephrol. — 2003. — Vol. 16. — P. 357–364.
12. DiBona G.F. Neural control of renal function: role of renal alpha adrenoceptors // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7, suppl. 8. — P. S18–23.
13. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2850–2870.
14. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2871–2891.
15. Hesse I.F., Johns E.J. The subtype of alpha-adrenoceptor involved in the neural control of renal tubular sodium reabsorption in the rabbit // J. Physiol. — 1984. — Vol. 352. — P. 527–538.
16. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 203–210.
17. Kannel W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75. — P. 4–11.
18. Kannel W.B., Stampfer M.J., Castelli W.P., Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study // Am. Heart J. — 1984. — Vol. 108. — P. 1347–1352.
19. Leehey D.J., Singh A.K., Alavi N., Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy // Kidney Int. Suppl. — 2000. — Vol. 77. — P. S93–98.
20. Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15, suppl. 5. — P. 69–80.
21. Luke R.G. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 2271–2278.
22. Magri P., Rao M.A., Cangianiello S. et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2849–2854.
23. Mayet J., Foale R.A. Changes in left ventricular function in cardiac hypertrophy // Left Ventricular Hypertrophy / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 93–99.
24. McMurray J.J.V., Stewart S. The burden of heart failure // Eur. Heart J. Suppl. — 2003. — Vol. 5. — P. I3–I13.
25. Meyrier A., Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 2116–2120.

26. *Osborn J.L., Holdaas H., Thames M.D., DiBona G.F.* Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog // *Circ. Res.* — 1983. — Vol. 53. — P. 298–305.
27. *Paul M., Ganten D.* The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 19, suppl. 5. — P. S51–58.
28. *Pedrinelli R.* Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — Vol. 12. — P. 379–381.
29. *Phillips R.A., Diamond J.A.* Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and coronary flow reserve abnormalities in hypertension // *Hypertension: a Companion to Brenner and Rector's The Kidney* / Eds S. Oparil, M.A. Weber. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. — P. 244–277.
30. *Phillips R.A., Goldman M.E., Ardeljan M. et al.* Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1989. — Vol. 14. — P. 979–985.
31. *Ritz E., Orth S., Weinreich T., Wagner J.* Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 45. — P. 438–442.
32. *Rizzoni D., Castellano M., Porteri E. et al.* Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 118–123.
33. *Ruggenti P., Perna A., Mosconi L. et al.* Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN) // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1209–1216.
34. *Ruilope L.M.* Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14. — P. 213S–217S.
35. *Ruilope L.M.* The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, suppl. 3. — P. S165–168.
36. *Ruilope L.M., Campo C., Rodriguez-Artalejo F. et al.* Blood pressure and renal function: therapeutic implications // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1259–1263.
37. *Sharma A.M.* Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 5. — P. F12–F18.
38. *Sheridan D.J., Kingsbury M.P.* Mechanisms of reduced coronary reserve in cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 135–143.
39. *Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 1989. — Vol. 36. — P. 286–290.
40. *Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1579–1671.
41. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1857–1863.
42. *Tracy R.E., Ishii T.* What is «nephrosclerosis»? Lessons from the US, Japan, and Mexico // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1357–1366.
43. *USRDS: U.S. Renal Data System. USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. — Bethesda, 2002.
44. *Viberti G.C., Hill R.D., Jarrett R.J. et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet.* — 1982. — Vol. 1. — P. 1430–1432.
45. *Volpe M., Magri P., Rao M.A. et al.* Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 30. — P. 168–176.
46. *Weber K.T., Sun Y., Dhalla A.K.* Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 37–44.
47. *Weisstuch J.M., Dworkin L.D.* Does essential hypertension cause end-stage renal disease? // *Kidney Int. Suppl.* — 1992. — Vol. 36. — P. S33–37.
48. *Yamazaki T., Komuro I., Yazaki Y.* Triggers for cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 71–76.
49. *Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al.* Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1149–1159.

Л.И. Дворецкий

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России»

В.В. Желнов

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России»

Н.В. Дятлов

аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России»

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Цель. Изучение влияния анемии различной выраженности на показатели центральной гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Обследованы 60 пациентов с хронической анемией и ХСН различного функционального класса (ФК) по NYHA. Средний возраст больных составил $72,3 \pm 9,0$ года. Уровень гемоглобина (Hb) у обследованных больных колебался от 36 до 112 г/л. Всем пациентам при поступлении и на 26-е сутки госпитализации проводили эхокардиографию (ЭхоКГ). У всех пациентов определяли содержание гемоглобина в крови, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы (МСН, МСV), показатели гематокрита, содержание сывороточного железа.

Результаты. При анализе результатов исследования пациенты были разделены на 2 группы, с учетом исходного уровня гемоглобина при поступлении. 1-ю группу составили пациенты с $Hb < 70$ г/л, 2-ю – с $Hb > 70$ г/л. Средний уровень гемоглобина в исследуемых группах составил $52,8 \pm 11,0$ и $91,0 \pm 12,9$ г/л соответственно ($p < 0,01$). У пациентов с тяжелой анемией отмечались высокие показатели сократительной способности миокарда по сравнению с таковыми 2-й группы: средняя фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила $70,6 \pm 13,2\%$, а ударный объем (УО) $75,0 \pm 17,5$ мл, в то время как ФВ и УО во 2-й группе составили $41,0 \pm 6,3\%$ и $37,8 \pm 4,3$ мл соответственно. В результате комплексного лечения анемии и ХСН у пациентов 1-й группы происходило уменьшение УО с $75,0 \pm 17,5$ до $58,3 \pm 11,3$ мл ($p < 0,05$) и соответственно уменьшение ФВ с $70,6 \pm 13,2$ до $55,6 \pm 8,0\%$ ($p < 0,01$). У пациентов 2-й группы изменения гемодинамических показателей на фоне комплексного лечения анемии и ХСН не происходило.

Закключение. Анемия тяжелой степени у пациентов с ХСН способствует обратимому ремоделированию гемодинамики по гиперкинетическому типу, а анемия легкой степени не оказывает заметного влияния на сократительную способность миокарда у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: анемия, хроническая сердечная недостаточность, гемодинамика

Aim of the study. Evaluation of influence of anemia of various severity of central hemodynamics parameters in patients with chronic heart failure.

Methods. 60 patients with chronic heart failure and anemia (age $72,3 \pm 9,0$ years) were included into the study. Hemoglobin level was 36–112 g/l. Echocardiography was performed in all patients in the 1st and 26th days of hospitalization. In all patients hemoglobin level, erythrocyte count, erythrocyte indices (MCH, MCV), hematocrit level and serum iron concentration were determined.

Results. All patients were divided into 2 group: 1st with hemoglobin level <70 g/l, 2nd – with hemoglobin level >70 g/l. Median hemoglobin level was $52,8 \pm 11,0$ g/l in 1st group and $91,0 \pm 12,9$ g/l in 2nd group ($p < 0,01$). Patients with more severe anemia had higher values of myocardial contractile parameters: left ventricular ejection fraction (LVEF) was $70,6 \pm 13,2\%$, stroke volume (SV) – $75,0 \pm 17,5$ ml. In group with less severe anemia LVEF was $41,0 \pm 6,3\%$, SV – $37,8 \pm 4,3$ ml. After complex treatment of anemia and chronic heart failure in 1st group LVEF ($70,6 \pm 13,2$ and $55,6 \pm 8,0\%$; $p < 0,01$) and SV ($75,0 \pm 17,5$ and $58,3 \pm 11,3$ ml; $p < 0,05$) decreased. In 1st group treatment did not result in significant changes of LVEF and SV.

Conclusion. Severe anemia in patients with chronic heart failure promotes reversible remodeling of central hemodynamics in hyperkinetic type, less severe anemia does not influence significantly the systolic parameters of left ventricle.

Key words: anemia, chronic heart failure, haemodynamics

Введение

Распространенность анемии среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) составляет от 10 до 50%, она привлекает все большее внимание исследователей [5]. Имеются данные о повышенной летальности больных ХСН с анемией [3] и о более частых повторных госпитализациях таких пациентов [6]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что анемия является независимым фактором риска для ХСН, а анализ исследования SOLVD продемонстрировал, что уровень гематокрита является независимым фактором смертности при ХСН. У пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН, средний уровень гемоглобина составляет около 120 г/л (нижняя граница нормы), что косвенно свидетельствует о наличии латентной анемии у большинства пациентов с СН и ишемической болезнью сердца (ИБС), которая усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию основного заболевания – СН [4].

Тем не менее вопросы об этиологии анемического синдрома при ХСН, о его клиническом значении, необходимости и способах коррекции анемии остаются открытыми. Отчасти это связано с противоречивыми данными о реакции сердечно-сосудистой системы на развитие анемии. Одни авторы указывают на снижение сократительной способности миокарда и уменьшение фракции выброса на фоне коррекции анемии [7], другие описывают достоверное увеличение ФВ и улучшение сократимости [8]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния анемии различной выраженности на показатели центральной гемодинамики у пациентов с ХСН.

Материал и методы

Нами обследовано 60 пациентов (45 женщин и 15 мужчин) с хронической анемией и ХСН различного функционального класса (ФК) по NYHA. Средний возраст больных составил $72,3 \pm 9,0$ года. При этом у 29 из них была диагностирована железодефицитная анемия. У 24 пациентов диагностирована B_{12} -дефицитная анемия. У 7 пациентов этиологию анемического синдрома установить не удалось.

Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 60 лет, содержание гемоглобина <120 г/л для мужчин и женщин, наличие ХСН различной степени тяжести на фоне ИБС (постинфарктный кардиосклероз). Критериями исключения считали анемию вследствие острой кровопотери, хирургические вмешательства давностью менее 2 мес, заболевания крови, наличие нарушений сердечного ритма на момент госпитализации (мерцательная аритмия), тяжелые поражения клапанного аппарата сердца, гемобластозы и другие онкологические заболевания, хроническую почечную недостаточность (ХПН) любого происхождения, системные заболевания, хронические гепатиты и циррозы печени, в том числе алкогольной этиологии.

У всех пациентов определяли содержание гемоглобина в крови, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы (MCH, MCV), показатели гематокрита, содержание сывороточного железа. Диагностическими критериями железодефицитной анемии (ЖДА) являлись: MCH <27 пг, MCV <80 фл, микроцитоз и гипохромия эритроцитов, содержание сывороточного железа <13 мкмоль/л для мужчин и <12 мкмоль/л для женщин. В качестве причин ЖДА у 10 пациентов счи-

тали хронический кровотокающий геморрой, у 12 – хронический эрозивный гастрит, у 5 – обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (без клинических проявлений), у 2 пациентов причину дефицита железа установить не удалось. В₁₂- дефицитную анемию диагностировали на основании следующих критериев: МСН >31 пг, МСV >100 фл, макроцитоз, мегалоцитоз, гиперсегментация нейтрофилов, мегалобластический эритропоэз, по данным исследования костного мозга. Уровень гемоглобина у обследованных пациентов колебался от 36 до 112 г/л, составляя в среднем 73,5±12,05 г/л. У 7 больных анемией неустановленной этиологии уровень гемоглобина колебался от 96 до 112 г/л и составлял в среднем 104,0±11,3 г/л. У этих пациентов анемия была нормохромной, нормоцитарной, а содержание сывороточного железа в крови составило в среднем 10,8±0,7 мкмоль/л.

Все пациенты получали лечение по поводу ХСН согласно рекомендациям ВНОК (диуретики, β-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты альдостерона и антиагрегантные препараты в индивидуальных дозировках). Сердечные гликозиды не назначались. Лечение пациентов с ЖДА проводилось препаратом Сорбифер Дурулес (200 мг/сут). Больным с В₁₂-дефицитной анемией назначали цианокабаламин в дозе 500 мкг/сут внутримышечно. Эффективность комплексной терапии больных оценивали через 26 дней после начала лечения.

Всем пациентам с хронической анемией и ХСН при поступлении и на 26-е сутки госпитализации проводили исследование показателей гемодинамики методом эхокардиографии (ЭхоКГ). Определяли следующие показатели: толщина миокарда задней стенки и межжелудочковой перегородки (Тзс, Тмжп); конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка (КДО, КСО); ударный объем (УО); фракция выброса (ФВ); степень укорочения переднезаднего размера в систолу (%FS); максимальная скорость раннего заполне-

ния ЛЖ (V_e), максимальная скорость предсердной систолы (V_a), отношение максимальной скорости раннего заполнения ЛЖ к максимальной скорости предсердной систолы (E/A), скорость аортального кровотока (V_{Ао}). Все Эхо-КГ исследования, в том числе в доплеровском режиме, были выполнены по общепринятой методике (Зарецкий В.В. и др., 1979; Мухарлямов Н.М., 1987; Шиллер Н. и др., 1993) на сканирующей системе Acuson 128 XP с использованием 2.5 МГц-трансдюсера и записаны на VHS-видеокассеты для дальнейшего анализа.

Пациентам с ХСН III-IV ФК по NYHA в первые сутки госпитализации до назначения диуретиков проводили пробу Реберга для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Контрольную группу сравнения эхокардиографических показателей составили 25 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Пациенты основной и контрольной групп не различались по возрасту, полу и тяжести основного заболевания (ХСН). У пациентов группы сравнения также не было нарушений ритма сердца и поражений клапанного аппарата сердца. Средний возраст пациентов составил 76,3±7,1 года.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ SPSS for Windows (версия 11.5).

Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования пациенты были разделены на 2 группы, с учетом исходного уровня гемоглобина при поступлении. 1-ю группу составили пациенты с Hb <70 г/л, 2-ю – с Hb >70 г/л. Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил 70,0±8,2 и 75,0±8,4 года соответственно (*p*>0,05). Средний уровень гемоглобина в исследуемых группах составил 52,8±11,0 и 91,0±12,9 г/л соответственно (*p*<0,01). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Для пациентов обеих групп был характерен высокий ФК ХСН по NYHA, в то время как тяжесть

Таблица 1. Клинико-гематологическая характеристика пациентов с хронической анемией и ХСН

Показатели	1-я группа (Hb <70г/л)	2-я группа (Hb >70г/л)
Количество пациентов	33 (55%)	27 (45%)
Средний возраст, годы	70,0±8,2	75,0±8,4
Средний уровень Hb, г/л	52,8±11,0	91,0±12,9
ФК ХСН NYHA I-II	10 (16,7%)	5 (8,3%)
ФК ХСН NYHA III-IV	23 (38,3%)	22 (36,7%)
НК 2А (по Василенко-Стражеско)	30 (50%)	4 (6,7%)
НК 2Б (по Василенко-Стражеско)	3 (5%)	23 (38,3%)
В ₁₂ -дефицитная анемия	21 (35%)	3 (5%)
Железодефицитная анемия	12 (20%)	17 (28,3%)
Неуточненная анемия	0	7 (11,7%)

Таблица 2. Эходопплеркардиографические показатели больных ХСН в сочетании с анемией и с нормальными показателями Нв ХСН ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (Нв <70 г/л) (n=33)	2-я группа (Нв >70 г/л) (n=27)	Группа сравнения (n=25)
Размер левого предсердия, см	4,3±0,7	5,6±0,7*	5,3±0,5
КДО, мл	108,7±23,2**	156,4±23,6*	166,8±23,7
КСО, мл	32,9±16,2**	118,2±21,6*	121,3±30,0
УО, мл	75,0±17,5**	37,8±4,3*	45,9±11,8
ФВ, %	70,6±13,2**	41,0±6,3*	38,4±4,4
Ve, м/с	0,89±0,14**	0,63±0,13*	0,57±0,20
Va, м/с	0,87±0,19	0,75±0,17	0,67±0,13
VAo, м/с	1,41±0,18**	1,16±0,33*	1,02±0,29

* – $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами; ** – $p < 0,05$ между 1-й группой и группой сравнения.

ХСН по классификации Василенко–Стражеско значительно различалась. Так, среди пациентов 1-й группы у 16,7% выявлен ФК I–II и у 38,3% ФК III–IV по NYHA. При этом НК 2А и НК 2Б (по классификации Стражеско–Василенко) регистрировалась у 50 и 5% больных соответственно. Такое «несоответствие» тяжести ХСН по двум классификациям, по-видимому, можно объяснить разными принципами, лежащими в их основе. Если ключевыми дифференцирующими признаками Нью-Йоркской классификации являются выраженность одышки и ограничение физической активности, то классификация Стражеско–Василенко предусматривает оценку состояния малого и большого кругов кровообращения. Поэтому у пациента с тяжелой анемией высокий ФК ХСН по NYHA-классификации может ассоциироваться с легкой степенью ХСН по Стражеско–Василенко, а выраженность одышки (низкая толерантность к физической нагрузке) может быть обусловлена не столько декомпенсацией ХСН, сколько наличием тяжелой анемии. В одном из ранее проведенных исследований показано нарастание доли пациентов с тяжелым ФК ХСН при наличии анемического синдрома с 9% I класса до 79% IV класса NYHA [8]. С учетом данных литературы и полученных нами результатов оценивать функциональный класс ХСН по Нью-Йоркской классификации у пациентов с ХСН в сочетании с анемией следует с определенной долей осторожности.

У 7 (11,7%) пациентов 2-й группы не удалось установить этиологию анемического синдрома. Анемия в этих случаях была нормоцитарной, нормохромной, а уровень сывороточного железа в крови также был в пределах нормы. По-видимому, у данных пациентов анемия могла быть патогенетически связана с ХСН, являясь одним из внесердечных (системных) проявлений ХСН [2].

При сопоставлении исходных эходопплеркардиографических показателей 1-й, 2-й группы и группы сравнения были выявлены некоторые осо-

бенности центральной гемодинамики при наличии анемии различной степени выраженности (табл. 2).

У пациентов с тяжелой анемией отмечались высокие показатели сократительной способности миокарда по сравнению с таковыми во 2-й группе и группе сравнения: средняя ФВ составила 70,6±13,2%, а УО 75,0±17,5 мл, в то время как ФВ и УО во 2-й группе составили 41,0±6,3% и 37,8±4,3 мл соответственно, в контрольной группе – 38,4±4,4% и 45,9±11,8 мл соответственно. При анализе доплер-ЭхоКГ показателей в 1-й группе выявлены высокая скорость аортального кровотока (1,41±0,18 м/с), а также высокая максимальная скорость раннего заполнения ЛЖ (Ve) (0,89±0,14 м/с) по сравнению со 2-й группой. Таким образом, у пациентов с тяжелой анемией при первичном исследовании выявлялся гиперкинетический тип кровообращения. Это может свидетельствовать о сохранных резервах миокарда у группы больных ХСН с выраженной анемией.

На 26-е сутки всем пациентам проводили повторное исследование общего анализа крови и эхокардиографическое обследование. Динамика показателей у пациентов 1-й группы представлена в табл. 3.

Таблица 3. Динамика эхокардиографических и лабораторных показателей пациентов 1-й группы с хронической анемией и ХСН ($M \pm m$)

Показатель	2-е сутки (n=33)	26-е сутки (n=33)
КДО, мл	108,7±23,2	113,9±24,3
КСО, мл	32,9±16,2	49,6±10,1*
УО, мл	75,0±17,5	58,3±11,3*
ФВ, %	70,6±13,2	55,6±8,0*
Ve, м/с	0,89±0,14	0,69±0,1*
Va, м/с	0,87±0,19	1,0±0,09
VAo м/с	1,41±0,18	1,14±0,11*
Нв, г/л	52,8±11,0	104,9±10,4*
Нт, %	23,0±7,1	36±7,2*

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходной величиной.

Таблица 4. Динамика эхокардиографических и лабораторных показателей пациентов 2-й группы с хронической анемией и ХСН ($M \pm m$)

Показатель	2-е сутки (n=27)	26-е сутки (n=27)
КДО, мл	156,4±23,6	158,2±24,5
КСО, мл	118,2±21,6	115,3±22,3
УО, мл	37,8±4,3	42,3±7,2
ФВ, %	41,0±6,3	43,3±10,5
Ve, м/с	0,63±0,13	0,68±0,13
Va, м/с	0,75±0,17	0,76±0,20
VAo, м/с	1,16±0,33	1,00±0,31
Hb, г/л	91,0±12,9	115,0±3,7
Ht, %	29,6±5,6	34,9±3,6

У пациентов с Hb <70 г/л на фоне коррекции анемического синдрома и лечения ХСН происходило уменьшение УО с 75,0±17,5 до 58,3±11,3 мл ($p < 0,05$) и, соответственно, ФВ с 70,6±13,2 до 55,6±8,0% ($p < 0,01$) за счет увеличения КСО (с 32,9±16,2 до 58,6±10,1; $p < 0,05$) без достоверного изменения КДО. Таким образом, у пациентов с ХСН и тяжелой анемией величина ФВ и УО изменялись только в результате уменьшения или увеличения КСО без изменения величины диастолического объема, т.е. без привлечения механизма Франка–Старлинга, согласно которому повышение диастолического наполнения камеры сердца кровью влечет увеличение силы сокращений миокарда, повышение УО, диастолического и систолического давления.

Толерантность к физической нагрузке пациентов данной подгруппы значительно улучшилась. Так, у всех пациентов с исходным ФК III–IV по NYHA по окончании лечения регистрировали ФК I–II соответственно. У 6 (10%) пациентов с исходным ФК I–II после проведенного лечения не выявлялись клинические признаки ХСН. У остальных 4 (6,7%) ФК ХСН по NYHA остался без изменения. По-видимому, это связано с тем, что уровень гемоглобина у этих пациентов все еще оставался ниже нормы и составлял на 26-е сутки в среднем 98,6±8,3 г/л.

В 1-й группе пациентов выявлено 3 случая значительного уменьшения ФВ на фоне комплексного лечения анемии и ХСН. Во всех 3 случаях анемический синдром был обусловлен дефицитом витамина B₁₂. Средний уровень Hb до лечения составлял 56,3±13,0 г/л, а после – 101,2±16,2 г/л соответственно. При этом показатели ФВ до лечения составили 50,3±9,2%, а после – 38,2±3,6%. ФК ХСН по NYHA до лечения был III–IV, после – I–II, выявлялась положительная динамика тяжести ХСН по классификации Стражеско–Василенко с НК 2Б до НК 2А.

Результаты исследования лабораторных и эхокардиографических показателей пациентов 2-й группы на 2-е и 26-е сутки с момента госпитализации представлены в табл. 4.

Адекватная коррекция анемического синдрома (115,0±3,7 г/л против 91,0±12,9 г/л; $p < 0,05$) в совокупности с комплексным лечением ХСН не оказывали влияния на показатели центральной гемодинамики у пациентов 2-й группы: ФВ 41,0±6,3 и 43,3±10,5% ($p > 0,05$), КСО 118,2±21,6 и 115,3±22,3 мл ($p > 0,05$), УО 37,8±4,3 и 42,3±7,2 ($p > 0,05$).

В отличие от 1-й группы у пациентов с уровнем Hb >70 г/л не происходило ремоделирования гемодинамики по гиперкинетическому типу. По-видимому, это связано с тем, что, во-первых, анемия легкой и средней степени тяжести не вызывает ярко выраженной гиперкинетической реакции сердечно-сосудистой системы, и, во-вторых, в условиях сниженной сократительной способности инотропный резерв миокарда частично истощен. Тем не менее на фоне комплексного лечения толерантность к физической нагрузке у пациентов 2-й группы в целом улучшилась. Так, 18 (30%) пациентов перешли из ФК III–IV в ФК II–III ХСН по NYHA, но у 4 (6,7%) пациентов толерантность к физической нагрузке не изменилась. Это связано с наличием тяжелой систолической дисфункции ЛЖ: средняя ФВ этих пациентов на 26-е сутки составила 24,1±3,2%, средний уровень Hb на 2-е и 26-е сутки – 103,0±6,8 и 115,0±3,2 г/л соответственно. К тому же у этих пациентов не удалось определить этиологическую природу анемического синдрома, который, возможно, был обусловлен гемодилуцией и не требовал какой-либо лекарственной коррекции. В то же время нельзя исключить и наличие кардиоренального анемического синдрома, т.е. формирования почечной дисфункции на фоне декомпенсации ХСН с последующим развитием эритропоэтинзависимой анемии [2]. В пользу такого предположения могут свидетельствовать показатели СКФ у пациентов 2-й группы, составлявшие до назначения диуретиков 72,0±13,3 мл/мин.

Полученные нами результаты расходятся с данными И.Р. Ким и соавт. [1], которые выявили увеличение ФВ на 32,2% (от 37,1±3,6 до 49,04±4,2%; $p < 0,05$) и УО на 51,7% (от 43,7±5,6 до 66,3±6,2 мл; $p < 0,01$) после коррекции ЖДА у больных ХСН. По-видимому, расхождение результатов связано с тем, что в наше исследование не включались пациенты с нарушением ритма (трепетание и фибрилляция предсердий), у которых на фоне адекватной терапии сердечными гликозидами происходит урежение ЧСС и, соответственно, увеличивается время наполнения ЛЖ в диастолу с увеличением УО и ФВ. В то же время при оценке ФК ХСН (NYHA) этими же авторами была выявлена, как и в нашем исследовании, положительная динамика: до лечения ни в одном случае не было I ФК СН

(NYHA), после лечения I ФК СН (NYHA) зарегистрирован у 23 больных, II ФК СН (NYHA) — у 19 больных, III и IV ФК СН (NYHA) отсутствовали. Это подтверждает тот факт, что у таких пациентов тяжелая степень ХСН по классификации NYHA во многом обусловлена наличием анемического синдрома, а не только СН.

У части пациентов с ХСН (на фоне постинфарктного кардиосклероза) при развитии тяжелой анемии происходит ремоделирование гемодинамики по гиперкинетическому типу. Исходя из этого, можно предполагать, что у больных с тяжелой ХСН при развитии анемии все же происходит стимуляция инотропного резерва. При этом среди больных 1-й группы была выявлена обратная корреляционная связь средней силы между величиной ФВ и уровнем Hb ($r=-0,68$ при $p<0,01$), в то время как во 2-й группе такая корреляция отсутствовала.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что анемия тяжелой степени у пациентов с ХСН способствует обратимому ремоделированию гемодинамики по гиперкинетическому типу с увеличением УО и ФВ за счет уменьшения КСО. Анемия легкой степени, напротив, не влияет на сократительную способность миокарда у пациентов с ХСН. На фоне комплексного лечения ХСН и анемии у пациентов с выраженной анемией происходит увеличение толерантности к нагрузке при уменьшении исходных показателей ФВ и УО. У больных анемией легкой степени комплексная терапия приводит к увеличению толерантности к физической нагрузке при неизменных показателях гемодинамики. Нью-Йоркская классификация тяжести ХСН при наличии тяжелой анемии не

отражает истинную степень тяжести собственно СН, а выявляет общую низкую толерантность к физической нагрузке, обусловленную не только тяжестью ХСН, но и тканевой гипоксией миокарда вследствие анемии.

Литература

1. *Ким И.Р., Мельник М.В., Ретивых О.Н. и др.* Коррекция железодефицитной анемии при хронической сердечной недостаточности // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 19. — С. 1254–1258.
2. *Anand I.S.* Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2005. — Vol. 6, suppl. 3. — P. S13–21.
3. *Groeneweld H.F., Januzzi J.L., Damman K. et al.* Anemia and mortality in heart failure patients. a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 818–827.
4. *Kalra P.R., Bolger A.P., Francis D.P. et al.* Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 888–891.
5. *Komajda M.* Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics // *J. Card. Fail.* — 2004. — Vol. 10, suppl. 1. — P. S1–S4.
6. *Kosiborod M., Curtis J.P., Wang Y. et al.* Anemia and outcomes in patients with heart failure // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 2237–2244.
7. *McMahon L.P., Mason K., Skinner S.L. et al.* Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1425–1430.
8. *Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1737–1744.

Т.А. Федорова

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.Н. Яковлев

д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»

Н.А. Семенов

к.м.н., ассистент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

С.Я. Тазина

к.м.н., доцент кафедры терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.П. Ройтман

к.м.н., доцент кафедры лабораторной диагностики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

М.К. Рыбакова

д.м.н., профессор кафедры ультразвуковой диагностики ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава»

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

Цель. Изучение динамики воспалительных маркеров – фактора некроза опухоли α (ФНО- α), С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина (РСТ) – для уточнения их диагностического значения у больных инфекционным эндокардитом (ИЭ).

Материал и методы. Обследованы 66 больных ИЭ (60,6% – мужчины, 39,4% – женщины), в том числе 35 с первичной (ПИЭ) и 31 со вторичной формой заболевания. Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием оценивали динамику сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ, РСТ.

Результаты. Описана динамика сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ, РСТ в зависимости от течения ИЭ. Установлен тип изменения данных показателей, свидетельствующий в пользу неблагоприятного прогноза ИЭ. Установлена высокая информативность определения сывороточной концентрации ФНО- α при ИЭ.

Заключение. Определение сывороточной концентрации ФНО- α , С-РБ и PCT может быть использовано для описания течения и определения прогноза ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , прокальцитонин

Aim. Study of diagnostic significance of serum level of tumor necrotizing factor α (TNF- α), C-reactive protein (C-RP) and procalcitonin (PCT) in infective endocarditis (IE).

Methods. 66 patients with IE (60,6% male, 39,4% female), 35 with primary IE, 31 – with secondary IE, were included into the study. Clinical and laboratory investigation included determination of serum concentration of TNF- α , C-RP and PCT.

Results. Dynamics of serum concentration of TNF- α , C-RP and PCT were described, types of changes of this parameters, which showed an unfavorable prognosis of infective endocarditis, were distinguished.

Conclusion. Determination of serum level of TNF- α , C-RP and PCT can be used for description of the disease severity.

Key words: infective endocarditis, diagnosis, C-reactive protein, tumor necrosis factor α , procalcitonin

Введение

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ). В настоящее время частота ИЭ составляет 0,40–0,72 на 1000 больных, госпитализируемых в многопрофильные стационары. Неуклонно растут уровни инвалидизации и летальности при данном заболевании. В зависимости от этиологии ИЭ смертность составляет от 10 до 50%; 5-летняя выживаемость – 75%, а 10-летняя – 33% [3, 4]. Современный ИЭ нередко характеризуется атипичным течением, отсутствием высокой лихорадки, отрицательными результатами гемокультуры, малой информативностью лабораторных показателей и трудностями в интерпретации эхокардиографических данных [1–3, 5, 7]. Все это обуславливает позднюю диагностику инфекционного эндокардита и несвоевременное начало адекватного лечения.

Диагностика воспаления, выраженность которого во многом определяет тяжесть течения и прогноз ИЭ, трудна и требует в связи с этим дальнейшего изучения. Определенные перспективы в этом направлении открывает оценка клинической и прогностической роли фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), оказывающего многофакторное действие [4, 5]. ФНО- α участвует как в местном воспалительном ответе, так и запускает системные воспалительные реакции, стимулируя выход большого количества лейкоцитов из костного мозга и синтез белков острой фазы (С-реактивный белок (С-РБ), фибриноген, α_2 -макроглобулин, α_1 -антитрипсина).

Диагностические трудности при ИЭ нередко связаны в том числе с отрицательной гемокультурой при не вызывающей сомнения бактериальной природе заболевания, что диктует необходимость поиска его новых лабораторных диагностических

маркеров, среди которых особое внимание сегодня привлекает прокальцитонин (PCT). Работы по изучению диагностического значения определения PCT были выполнены прежде всего у больных с различными вариантами сепсиса, но не у пациентов с ИЭ [6].

Целью настоящего исследования было изучение динамики воспалительных маркеров (ФНО- α , С-РБ) и прокальцитонина (PCT) для уточнения их диагностического значения у больных ИЭ.

Материал и методы

Обследованы 66 больных (60,6% – мужчины, 39,4% – женщины) с различными формами ИЭ, находившихся на лечении в ГКБ им С.П. Боткина и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в 2004–2008 гг. Наблюдалось 2 возрастных пика заболеваемости – в возрасте от 20 до 40 лет с преобладанием мужчин и от 50 до 60 лет с увеличением доли женщин. У 48 больных (72,7%) было диагностировано острое, у 18 (27,3%) – подострое течение заболевания. Исследование проводилось в 2 группах: 1-ю группу составили 35 больных с первичным (ПИЭ), 2-ю группу – 31 больной с вторичным (ВИЭ) эндокардитом. Фоном для развития ВИЭ служили ревматические и атеросклеротические пороки сердца, пролапс митрального клапана, врожденные пороки и аномалии развития сердца. В 2 случаях наблюдался ИЭ протезированного клапана. Среди обследованных больных были 16 наркоманов (24,2%) и 9 пациентов, злоупотреблявших алкоголем (13,6%).

Иммунокомплексные осложнения ИЭ наблюдались у 29 больных (43,9%) с преобладанием нефрита (18 больных), реже – с сочетанием нефрита и периферического васкулита (8 больных). У 68,2% больных отмечалось развитие тромбозов с преимуще-

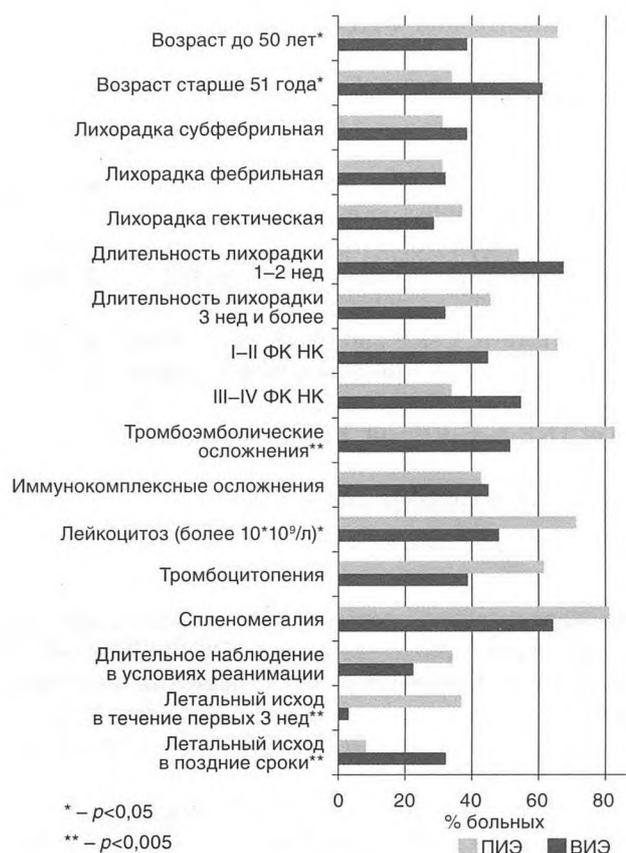


Рис. 1. Основные клинико-лабораторные характеристики больных с первичным (ПИЭ) и вторичным (ВИЭ) инфекционным эндокардитом

шественным поражением ветвей легочной артерии (30,3%) и головного мозга (13,6%).

Бактериологическое исследование крови проводили у 90,9% больных. Гемокультура была положительной в 55% случаев. Среди возбудителей преобладала группа *Staphylococcus* spp. (30,3%). *Streptococcus* spp. определялся в 6,1% случаев, *Corinebacter* – в 4,5%, *Enterococcus* spp. и *Klebsiella pneumonia* встречались с одинаковой частотой – 3,0%.

Всем больным назначалась комбинированная антибактериальная терапия: 84,8% пациентов получали цефалоспорины II–III поколения в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. У 7 больных (10,6%) был получен положительный эффект при добавлении рифампицина. Ванкомицин и карбопенемы в составе комбинированной терапии получали 6 пациентов (9,1%). Амфотерицин В и Флюконазол были присоединены 3 больным.

26 (39,4%) больных умерли: в течение первых 3 нед – 15 пациентов (22,7%), в последующий период в стационаре – 5 больных (7,6%). В течение полугода после выписки умерли еще 6 больных

(9,1%): 2 – в связи с развившимся рецидивом ИЭ, 2 отказавшихся от хирургической коррекции сформировавшегося порока на фоне нарастания сердечной недостаточности, 2 – от сопутствующих заболеваний.

Всем больным проводили тщательное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, электрокардио-грамму, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Для выявления и уточнения заболевания и его осложнений осуществляли и другие исследования (спинно-мозговая пункция с исследованием ликвора, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Специальная программа обследования включала определение в сыворотке крови ФНО- α методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Anthos 2010 (Bio-Rad, США), С-РБ иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab-20 (ThermoElectron, Финляндия), РСТ иммунофлюоресцентным методом на автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе mini VIDAS (Biomérieux, Франция). Определение данных показателей осуществляли в динамике: при поступлении, через 3 нед терапии и спустя 6 мес после выписки из стационара или оперативного лечения.

Результаты и обсуждение

Первичный ИЭ (ПИЭ) развивался преимущественно у пациентов в возрасте до 30 лет (45,7%). Среди клинических проявлений ИЭ, регистрируемых при поступлении, преобладали гектическая лихорадка (37,4%), спленомегалия (81,3%), функциональный класс (ФК) II сердечной недостаточности (54,3%), тромбоэмболические осложнения (82,9%). У 40% больных ПИЭ был выделен *Staphylococcus* spp., результаты гемокультуры оказались отрицательными у 10 (28,6%) больных. У большинства обследованных выявлялись признаки активности ИЭ, в том числе лейкоцитоз (71,4%), спленомегалия (81,3%), тромбоцитопения (61,8%). У трети больных наблюдалось тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибли в ранние сроки заболевания (37,1%), чем в отдаленный период – 8,6% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Вторичный ИЭ (ВИЭ) достоверно чаще развивался у лиц пожилого возраста (61,3%). В этой группе при поступлении преобладали субфебрилитет (38,7%), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA (54,8%). В 2 раза чаще, чем в 1-й группе, гемокультура оказывалась отрицательной. Среди выявленных возбудителей, как и в 1-й группе, преобладал *Staphylococcus* spp. (19,4%). В 1,5–2 раза реже, чем при ПИЭ, регистрирова-

ли тромбоэмболии и тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ($p < 0,05$). Признаки активности инфекционно-токсических проявлений наблюдались реже, чем в 1-й группе (рис. 1). Больные с ВИЭ имели неблагоприятный отдаленный прогноз: 32,3% погибли в сроки, превышающие 3 нед от начала терапии ($p < 0,05$) (рис. 1).

Через 3 нед терапии повышение температуры сохранялось у 46,2% пациентов с ПИЭ и у 36,4% больных с ВИЭ. Наиболее высокие лейкоцитоз и СОЭ в обеих группах наблюдались при тяжелом и осложненном течении заболевания, а также сохраняющейся лихорадке ($p < 0,05$). Нарастание тромбоцитопении и повышение СОЭ на фоне терапии коррелировали с неблагоприятным исходом ИЭ ($r = 0,636$ и $r = -0,436$ соответственно; $p < 0,05$).

Уровень ФНО- α повышался при поступлении у 100% больных ИЭ и составлял в среднем $24,68 \pm 1,33$ пг/мл (норма – 0–8,21 пг/мл). При ПИЭ концентрация ФНО- α в сыворотке крови возрастала до $25,72 \pm 2,07$ пг/мл (рис. 2а). Уровень ФНО- α коррелировал с токсико-инфекционными проявлениями заболевания – лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ ($r = 0,490$ – $0,529$; $p < 0,05$). Наиболее высокое содержание ФНО- α регистрировалось при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp., низкое – при *Enterococcus* spp. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями сывороточная концентрация ФНО- α достоверно превышала таковую при неосложненном течении ИЭ ($27,10 \pm 1,16$; $26,66 \pm 0,97$ и $23,3 \pm 1,14$ пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

При ВИЭ сывороточный уровень ФНО- α при поступлении оказался в среднем меньшим, чем при ПИЭ (рис. 2а), и составил $23,64 \pm 1,71$ пг/мл (норма 0–8,21 пг/мл). Максимальные величины этого показателя наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp., наиболее низкие – при ИЭ, вызванном *Corinebacter*. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями сывороточная концентрация ФНО- α оказалась выше, чем при неосложненном течении болезни ($26,56 \pm 4,4$; $24,49 \pm 3,09$ и $22,43 \pm 1,61$ пг/мл соответственно), но различия оказались незначительными.

У инъекционных наркоманов при поступлении средний уровень ФНО- α в сыворотке крови достоверно превышал величины данного показателя у остальных больных ($30,73 \pm 3,43$ пг/мл). Высокие концентрации отмечались и у пациентов, злоупотреблявших алкоголем ($26,45 \pm 5,55$ пг/мл).

Через 3 нед терапии снижение сывороточной концентрации ФНО- α , наблюдавшееся у 25% больных ПИЭ, составило в среднем $1,54 \pm 0,66$ пг/мл; при ВИЭ оно наблюдалось у 50% обследованных и составило в среднем $1,25 \pm 0,66$ пг/мл (рис. 2а).

Нормализации данного показателя отмечено не было. Отсутствие положительной динамики или повышение сывороточной концентрации ФНО- α на фоне терапии регистрировались в обеих группах при длительном (более 2 нед) течении лихорадки, развитии абсцессов, у больных старше 50 лет, а также при злоупотреблении алкоголем. У 11 пациентов с исходным сывороточным уровнем ФНО- α менее 24 пг/мл наблюдалась длительно сохраняющаяся лихорадка. У 5 больных ПИЭ и 2 ВИЭ с наиболее тяжелым течением и необходимостью повторного проведения реанимационных мероприятий отмечалось резкое снижение сывороточной концентрации ФНО- α до $18,95 \pm 1,6$ и $18,5 \pm 1,24$ пг/мл соответственно. Через 6 мес уровень ФНО- α снизился у половины выживших с ПИЭ и ВИЭ, не достигнув при этом нормальных значений (рис. 2а).

Сывороточная концентрация С-РБ при поступлении оказалась повышенной у 97,5% больных ИЭ и составила в среднем $57,11 \pm 7,59$ мг/л (норма 0–5 мг/л). Максимальные концентрации С-РБ наблюдались при ПИЭ ($63,668 \pm 11,15$ мг/л) (рис. 2б). Уровень С-РБ коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений (лихорадка, лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ ($r = 0,479$ – $0,667$)); количеством тромбоцитов в крови ($r = -0,718$), размерами селезенки ($r = 0,596$). Наиболее высокое содержание С-РБ регистрировалось при ПИЭ, вызванном *Klebsiella* и *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях средняя концентрация С-РБ в сыворотке крови в 2 раза превышала таковую при неосложненном течении ($p < 0,05$), а при развитии абсцессов – в 4 раза ($p < 0,05$).

При ВИЭ сывороточная концентрация С-РБ при поступлении составляла в среднем $50,25 \pm 10,32$ мг/л (рис. 2б). У 38,7% больных при отсутствии лейкоцитоза выявлялись высокие уровни С-РБ в крови. Сывороточная концентрация С-РБ достоверно коррелировала с уровнем тромбоцитов ($r = -0,386$) и СОЭ ($r = 0,395$). Наиболее высокие величины данного показателя регистрировались при ВИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях сывороточная концентрация С-РБ была в 1,5 раза выше, чем при неосложненном течении ($p > 0,05$).

У инъекционных наркоманов при поступлении сывороточная концентрация С-РБ достоверно превышала таковую у остальных больных ($83,41 \pm 16,74$ мг/л). У пациентов, злоупотреблявших алкоголем, наблюдались низкие уровни С-РБ: $27,02 \pm 17,96$ мг/л при ПИЭ и $20,495 \pm 4,135$ мг/л при ВИЭ.

Через 3 нед терапии снижение сывороточного уровня С-РБ в среднем в 2 раза наблюдалось у 66,7%, нормализация данного показателя – у 13,3% больных ПИЭ. При ВИЭ уровень С-РБ снижался в среднем в 1,5 раза у 66,7% больных,

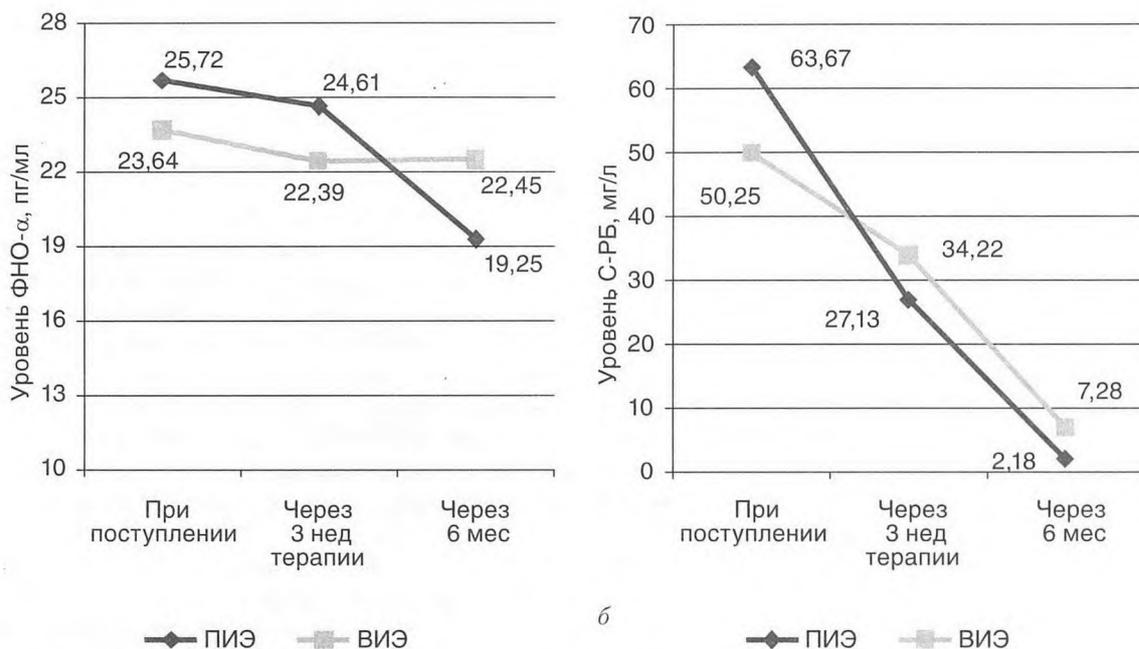


Рис. 2. Динамика сывороточных уровней ФНО-α (а) и С-РБ (б) при инфекционном эндокардите

а нормализовался у 5,6% (рис. 2б). Количество протеина коррелировало с нейтрофилезом ($r=0,703$), повышением СОЭ ($r=0,566$). Незначительное снижение или дальнейшее повышение сывороточной концентрации С-РБ на фоне терапии в обеих группах соответствовали осложненному течению заболевания, низкой эффективности антибактериальной терапии и рецидивирующему течению лихорадки.

Через 6 мес нормализация сывороточной концентрации С-РБ наблюдалась у 100% выживших с ПИЭ и у 91,7% пациентов с ВИЭ, что соответствовало достижению в этот период клинической ремиссии (рис. 2б).

Концентрация РСТ в сыворотке крови при поступлении была повышена у 59,6% больных ИЭ и составила в среднем $0,77 \pm 0,24$ нг/мл (норма $\leq 0,05$ нг/мл). При ПИЭ рост данного показателя был зарегистрирован у 70% больных; его величины достигали $1,266 \pm 0,411$ нг/мл, что в 25 раз превышает норму (рис. 3а). Сывороточный уровень РСТ коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадкой, лейкоцитозом, нейтрофилезом ($r=0,760-0,846$), размерами селезенки ($r=0,598$). Максимально высокие концентрации РСТ наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus* spp. и *Corinebacter*, а наиболее низкие — при *Enterococcus* spp. Важно отметить, что у больных с отрицательными результатами бактериологического исследования крови выявлялось возрастание РСТ до $0,407 \pm 0,16$ нг/мл, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результа-

тами гемокультуры. При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях средние уровни маркера в 10–15 раз превышали концентрации при неосложненном течении ИЭ, а при развитии абсцессов — в 20 раз ($p < 0,05$).

У инъекционных наркоманов при поступлении сывороточной уровень РСТ был достоверно выше такового у остальных больных ($2,43 \pm 0,86$ и $0,5 \pm 0,22$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$).

Через 3 нед терапии снижение сывороточной концентрации РСТ в среднем в 3,5 раза наблюдалось у 64,3%, нормализация показателя — у 35,7% больных ПИЭ. При ВИЭ концентрация РСТ в сыворотке крови снижалась у 31,25% в среднем в 1,5 раза, нормальные показатели зарегистрированы у половины больных (рис. 3а). Сохранение высоких или возрастание сывороточной концентрации РСТ на фоне терапии в обеих группах соответствовали сохранению бактериемии, длительной лихорадке, осложненному течению заболевания, развитию абсцессов. У больных, нуждавшихся в длительном наблюдении в условиях реанимации, показатели были достоверно выше, чем у остальных пациентов ($p < 0,05$).

Через 6 мес нормализация сывороточной концентрации РСТ наблюдалась у 100% выживших, что соответствовало достижению клинической ремиссии (рис. 3а).

При сопоставлении сывороточной концентрации факторов воспаления (ФНО-α, С-РБ) и РСТ у больных на разных этапах течения ИЭ обнаружено закономерное увеличение всех изучаемых маркеров при определении их при поступлении.

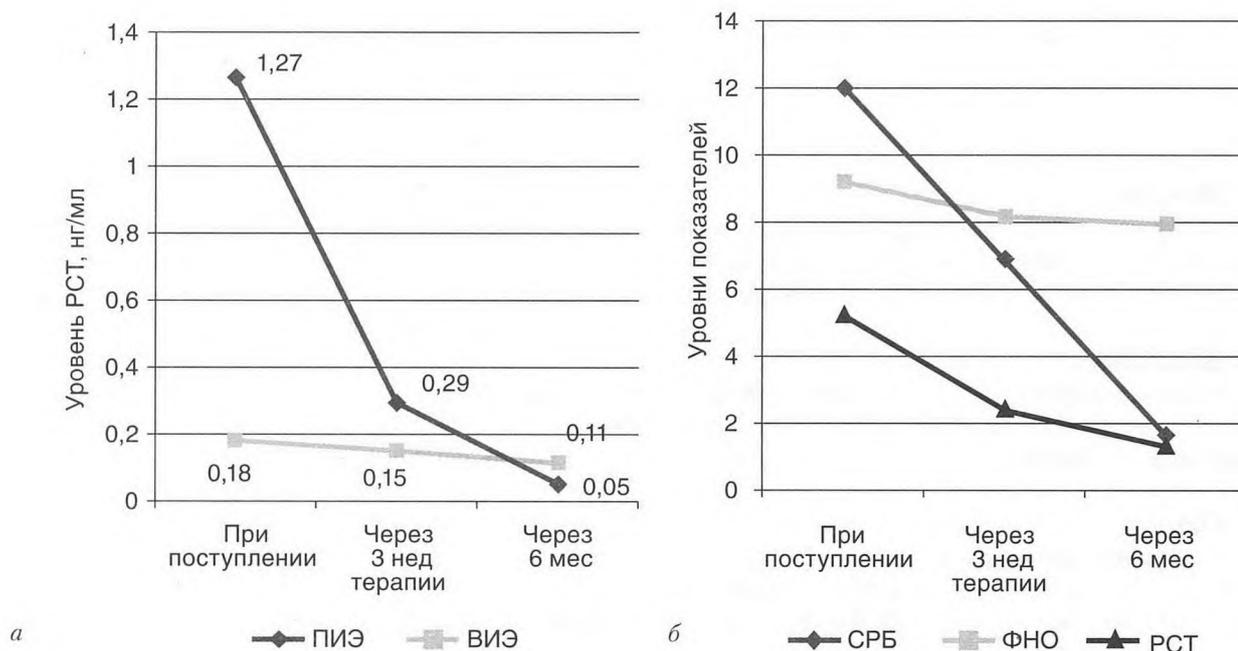


Рис. 3. Динамика сывороточного уровня РСТ (а) и сравнение динамики маркеров воспаления и РСТ (б) при ИЭ

Установлены достоверные корреляционные связи уровней С-РБ и РСТ ($r=0,518$), С-РБ и ФНО- α ($r=0,466$), РСТ и ФНО- α ($r=0,351$) в этот период. Через 3 нед терапии отмечалась тенденция к снижению всех показателей, наиболее выраженная для РСТ и С-РБ. Повышение уровня ФНО- α длительно сохранялось в послегоспитальном периоде (рис. 3б).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности динамического исследования ФНО α , С-РБ и РСТ при ИЭ. Установлены достоверные корреляции уровней маркеров с выраженностью инфекционно-токсического синдрома, тяжестью течения заболевания, наличием осложнений. Обнаружены закономерности изменений показателей у больных с первичным и вторичным ИЭ, в различных возрастных группах, у социально неблагополучных больных (злоупотребляющих алкоголем и наркоманов). Показана высокая информативность определений сывороточной концентрации ФНО- α на всех этапах течения заболевания. Многочесячное повышение сывороточного уровня данного цитокина свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде, обосновывает необходимость длительной терапии и профилактики рецидивов. Доказана возможность использования динамики показате-

лей воспаления для оценки эффективности проводимой терапии.

Литература

1. Дробышева В.П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2003.
2. Николаевский Е.Н. Клинико-морфологические варианты течения, диагностика и лечение инфекционного поражения эндокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2004.
3. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
4. Mueller C., Huber P., Laifer G. et al. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 14. – P. 1707–1710.
5. Watkin R.W., Harper L.V., Vernallis A.B. et al. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 220–225.
6. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker // *Ann. Clin. Biochem.* – 2001. – Vol. 38. – P. 483–493.
7. Widmer E., Que Y.A., Entenza J.M. et al. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 271–279.

А.М. Шилов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.В. Мельник

д.м.н., профессор кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.О. Осия

к.м.н., ассистент кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.С. Дулаева

старший лаборант кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Представлены подходы к ведению больных с ожирением и артериальной гипертензией; специально обсуждены патогенетически обоснованные терапевтические стратегии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, лечение

Therapeutic approaches to treatment of patients with obesity and arterial hypertension are discussed.

Key words: arterial hypertonia, obesity, insulin resistance, treatment

В 1991 г. Dzau V. и Braunwald E. сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в течение последних 20 лет конца XX – начала XXI в. прочно вошло в клиническую практику. Применительно к практической медицине «континуум» (от английского *continuous* – постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска (ФР)

до летального исхода. Современные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое внимание уделяют выявлению и коррекции ФР развития патологий сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. В настоящее время ФР подразделяют на модифицируемые (ожирение, уровень холестерина, уровень артери-

ального давления (АД), наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или СД типа 2, курение) и немодифицируемые (возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез, мягкие ФР – низкие уровни ЛПВП, α -липопротеина и тканевого активатора плазминогена-1, высокий сывороточный уровень С-реактивного протеина, гомоцистеина, мочевой кислоты).

Вклад каждого из ФР в развитие того или иного заболевания ССС различен. Тем не менее совместное воздействие нескольких ФР на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (рис. 1).

Основные ФР, такие как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД, атерогенная дислипидемия, представляют собой начальный этап в сердечно-сосудистом континуме – в непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к прогрессирующему повреждению клеток различных органов, в частности к поражению артериальной стенки (ремоделирование) и в конечном итоге клиническим проявлениям ССЗ.

Большинство обеспеченных людей, особенно в крупных городах цивилизованных стран, стремятся соответствовать современным стереотипам человеческой красоты и используют все доступные методы сохранения и поддержания «вечной молодости». Особенно это актуально среди молодого населения репродуктивного возраста, когда нет еще серьезных хронических заболеваний и вопросы здоровья как такового их мало беспокоят, но есть желание достойно выглядеть, чтобы найти престижную работу, приобрести спутника жизни, обзавестись семьей – словом, быть в социуме. Когда к 50–60 годам жизни, а порой и ранее, возникают серьезные проблемы со здоровьем (АГ, ИБС, СД, заболевания суставов, гормональные нарушения и др.), то сопутствующее ожирение, если оно имеет место, уходит на второй план. Тогда все внимание направлено на устранение возникших недугов, при этом не учитывается, что их причиной может являться избыточное отложение жировой ткани.

Ожирение часто сочетается с такими заболеваниями, как ИБС, АГ, инфаркты, инсульты, атерогенная дислипидемия, СД типа 2, подагра, бесплодие, поликистоз яичников, венозный тромбоземболемизм, ночное апноэ и др. Представление о связи избытка жировой ткани с ССЗ было сформулировано более 50 лет назад.

Жировая ткань – не просто пассивный накопитель жира – аккумулятор энергии, она является активным ауто-, пара- и эндокринным органом, секретирующим в кровоток различные биологически активные соединения пептидной и непе-

птидной природы, играющие важную роль в гомеостазе различных систем, в том числе и ССС. Адипоциты (функциональные единицы жировой ткани) являются источником фактора некроза опухолей α (ФНО- α), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), интерлейкина 6 (ИЛ-6), лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1).

Проблема артериальной гипертензии в сочетании с абдоминальным ожирением, СД типа 2 находится в центре внимания современной медицины в связи с повышенным риском развития ССО, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью. Около 20–25% взрослого населения экономически развитых стран страдают АГ. В России распространенность этой патологии составляет 39,1% у мужчин и 41,1% у женщин [3–6]. Вторая составляющая этой проблемы – неуклонный рост числа пациентов с ожирением, приобретающий характер эпидемии: в настоящее время, по данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточным весом [8, 13].

Третья составляющая этой проблемы – рост числа больных с СД типа 2. По прогнозам ВОЗ, количество больных СД к 2025 г. во всем мире превысит 300 миллионов человек, причем на долю СД типа 2 будет приходиться от 92 до 97% всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [1, 7, 10, 13].

У мужчин и женщин повышение массы тела часто сопровождается повышением артериального давления, сопряженного с активацией симпатического тонуса, вызванного развитием резистентности к инсулину (ИР), нарушением уровней липидов плазмы в сторону атерогенной дислипидемии. Эти изменения имеют тенденцию к прогрессированию при дефиците эстрогенов, гормонов щитовидной железы. Таким образом, ожире-

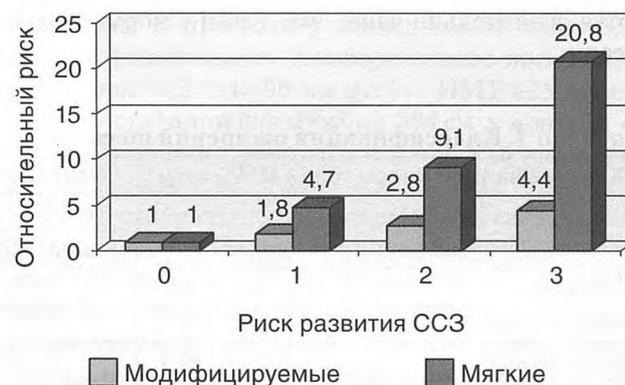


Рис. 1. Диаграмма распределения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от частоты сочетания различных факторов риска

ние – один из факторов в созвездии метаболических нарушений, которые приводят к развитию АГ [5, 9, 11].

Увеличение массы тела (МТ) за счет высокой пропорции висцеральной жировой ткани в значительной степени связаны с развитием АГ и целого ряда других метаболических факторов риска ССЗ. Зависимость между ожирением и АГ была документально подтверждена в Фрамингемском исследовании (Framingham Heart Study), которое показало, что по мере увеличения относительно к росту массы тела (ИМТ) значительно увеличивается распространенность АГ в различных возрастных группах населения у лиц обоего пола. Отмечено, что одним из важных факторов развития АГ является недавняя прибавка массы тела; по данным Фрамингемского исследования, в 70% случаев впервые выявленная АГ ассоциировалась с недавней прибавкой веса или ожирением [6, 7].

Ожирение и АГ – интернациональная проблема современной медицины, обусловленная множеством ассоциированных факторов риска ССО. Сегодня в мире наблюдается настоящая эпидемия: 30% населения земного шара страдают ожирением, не включая тех, кто имеет просто избыток массы тела. Ожирение – это не только избыточный объем жировой ткани, обладающий тенденцией к прогрессированию в отсутствие специфической терапии, но и сложный комплекс метаболических нарушений, способствующих повышению АД и развитию АГ. Среди лиц с избыточной массой тела АГ встречается в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом; это объясняется тем, что метаболические изменения, имеющие место при ожирении, принимают активное участие в патогенетических механизмах, повышающих АД [1, 4–6, 8, 9].

Патогенетическая связь абдоминального ожирения и ССЗ прослеживается достаточно четко: степень выраженности коронарного атеросклероза, частота инфарктов миокарда и инсультов у больных с избыточной массой тела регистрируются значительно чаще, чем у лиц с нормальным весом.

Эксперты ВОЗ, на основе величины индекса массы тела (ИМТ – индекс Кетле), который определяется как отношение массы (W [кг]) к поверхности тела (S [м²]) – $ИМТ=W/S$ [кг/м²], предложили классификацию критериев ожирения как факторов риска ССЗ (табл. 1) [1, 6, 7]. Ранее ожирение диагностировалось при значении ИМТ, превышающем 30 кг/м².

В настоящее время установлено, что показатель сердечно-сосудистого риска начинает возрастать при более низких значениях ИМТ (25 кг/м²). В соответствии с этим значение ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м² было предложено рассматривать как избыточную массу тела.

В настоящее время изучение нейробиологии ожирения показало: у лиц, страдающих ожирением, активность симпатической нервной системы в кровеносных сосудах почек и скелетной мускулатуры увеличена, что подтверждает нейрогенный характер АГ при ожирении. Активация симпатoadrenalовой системы при избыточной массе тела в основном является следствием ИР в результате уменьшения плотности инсулиновых рецепторов на увеличенных в размерах и количественно адипоцитах. Повышение тонуса симпатoadrenalовой системы сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что суммарно ведет к повышению АД. ИР характеризуется отсутствием ночного снижения АД (non-dipper), что также клинически подтверждает патологическое повышение симпатического тонуса при висцеральном ожирении.

Симпатoadrenalовая система (САС), которая имеет сложную систему организации, состоит из центрального отдела (гипоталамус, ретикулярная формация ствола головного мозга), периферических симпатических ганглиев и мозгового слоя надпочечников. Метаболические изменения, наблюдающиеся при ожирении (ИР и компенсаторная гиперинсулинемия – ГИ, селективная лептинорезистентность и гиперлептинемия), вызывают увеличение активности симпатической нервной системы, усиление сосудистого тонуса, повышение общего периферического сопротивления и повышение АД.

Таблица 1. Классификация ожирения по степени выраженности избытка массы тела

Характеристика массы тела (кг)	ИМТ, кг/м ²	Относительный риск заболеваний, обусловленных ожирением	
		окружность талии	
		муж. <102 см, жен. <88 см	муж. >102 см, жен. >88 см
Дефицит	менее 18		
Нормальная	18,5–24,9		
Избыточная	25,0–29,9	Увеличенный	Высокий
Ожирение легкой степени	30,0–34,9	Высокий	Очень высокий
Ожирение средней степени	35,0–39,9	Очень высокий	Очень высокий
Ожирение тяжелой степени	40,0 и более	Чрезвычайно высокий	Чрезвычайно высокий

Исходя из вышеизложенного коррекция ИР как ведущего фактора в симпатикотонии является важным компонентом в общей схеме лечения АГ, сочетающейся с ожирением.

Метформин — препарат группы бигуанидов — стимулирует чувствительность клеточных рецепторов инсулинозависимых периферических тканей и органов (печень, скелетная мускулатура, жировая ткань) к эндогенному инсулину, не оказывая влияние на активность β -клеток поджелудочной железы.

Первичный суммарный гипогликемический эффект Метформина (Метфогамма), в дозе 1000–2000 мг/сут вызван снижением продукции глюкозы печенью и свободных жирных кислот (СЖК) через подавление окисления жира с усилением периферического захвата глюкозы.

Гипогликемическая реакция печени на Метформин в первую очередь обусловлена подавлением процессов глюконеогенеза и в меньшей степени — гликогенолиза, что в конечном итоге манифестируется гликемией натощак. Подобный метаболический эффект Метформина на уровне печени обусловлен ингибированием поступления в гепатоциты предшественников глюкозы (лактат, пируват, аминокислота) и ключевых ферментов глюконеогенеза (глюкоза-6-фосфат, фруктоза-1,6-биофосфатаза, пируваткарбоксилаза).

Восстановление чувствительности периферической ткани к инсулину под действием Метформина реализуется через ряд клеточных механизмов: увеличивается количество аффинных к инсулину рецепторов, через стимуляцию тирозинкиназы повышается активность инсулиновых рецепторов, активизируются экспрессия и перемещения из внутриклеточного пула на клеточную мембрану транспортеров глюкозы (ГЛЮТ 1–5). Перечисленные выше процессы приводят к увеличению поглощения глюкозы органами-мишенями инсулина: печенью, скелетной мускулатурой, жировой тканью.

Другими механизмами действия Метформина являются снижение гастроинтестинальной абсорбции глюкозы с повышением анаэробного гликолиза, что сопровождается снижением уровня глюкозы в крови, оттекающей от кишечника, с одновременным снижением содержания инсулина (тощаковая инсулинемия) в сыворотке крови, суммарно приводит к снижению постпрандиальной гликемии. С учетом указанных механизмов действия Метформина правильнее говорить о его не гипогликемическом, а об антигипергликемическом влиянии [2, 4, 9, 12].

Агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов — Моксонидин — занимает особое место в терапии АГ, сочетающейся с ожирением, через подавление центральной гиперсимпатикотонии. Этот препарат за счет активации имидазолиновых рецепторов I типа в среднем мозге и пресинаптичес-

ких α -адренорецепторов уменьшает центральную симпатическую импульсацию, способствует снижению гидролиза жиров, уменьшению СЖК, усилению метаболизма глюкозы и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня ТГ, повышению ЛПВП и снижению уровня ИАП-1. В исследованиях Н. Lithell (1999 г.) получены данные о влиянии Моксонидина на уменьшение ИР. В пилотном исследовании В.А. Алмазова (2000 г.) также подтверждено влияние Моксонидина на ИР. Данные исследования подтвердили способность Моксонидина влиять на ИР у пациентов с избыточным весом и с НТГ.

В сравнительном исследовании ALMAZ была проведена оценка влияния Моксонидина и Метформина на гликемический контроль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, ИР и НТГ. Критериями включения пациентов в исследование были возраст >40 лет, ИМТ >27 кг/м², глюкоза натощак $>6,1$ ммоль/л. Исследование ALMAZ показало, что Моксонидин снижал уровень глюкозы натощак, снижал вес пациентов, повышал скорость утилизации глюкозы, снижал ИР. На фоне Моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне Метформина, но достоверно снижался уровень инсулина, в то время как Метформин на него не влиял, а ИМТ снижался равнозначно на фоне обоих препаратов [4–6].

Оба препарата статистически достоверно повышают чувствительность к инсулину после нагрузки глюкозой: Моксонидин оказывает влияние на уровень инсулина в крови, Метформин регулирует уровень глюкозы, что сопровождается снижением гликозилированного гемоглобина. Оба препарата статистически достоверно снижали массу тела, оставаясь метаболически нейтральными к липидам [6, 12].

В наших исследованиях среди 97 пациентов с АГ I–II степени, отобранных для клинического обследования и лечения, было 59 мужчин и 38 женщин в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст по группе составил $51,4 \pm 3,5$ года). Критериями включения пациентов в программу исследование являлись данные физикального и лабораторного исследования крови: АД $>140/90$ мм рт. ст., ИМТ ≥ 25 кг/м², окружность талии для мужчин >94 см, у женщин — >80 см, уровень глюкозы в плазме $>5,6$ ммоль/л, ТГ $>1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $<1,0$ ммоль/л.

Всем отобранным в программу исследования больным до и после лечения с целью оценки степени активности САС дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, гликозилированный HbA_{1c}, липидный спектр крови) проводили двойной динамичный тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Суть ДДТ — анализ крови на гормоны стресса. Тест проводили в 2 этапа: до и после стресса, где в качестве кратко-

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов

Показатель	Подгруппа А (n=41)	Подгруппа Б (n=56)	Нормотоники (n=15)
Возраст, годы	51,9±2,8*	51,03±2,3*	49,4±3,3
Длительность ожирения, годы	7,1±3,2*	6,1±3,2*	-
Длительность АГ, годы	6,1±2,2*	5,4±2,4*	-
ИМТ, кг/м ²	32,8±1,1***	31,8±1,4***	24,8±1,1
ОТ/ОБ	0,99±0,05**	0,98±0,03**	0,84±0,04
САД, мм рт. ст.	154,8±5,2**	155,7±4,7**	134,2±3,3
ДАД, мм рт. ст.	96,8±3,8**	97,7±4,1**	84,7±2,5

По отношению к контрольной группе: * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

временного стрессорного воздействия использовалось 60–180-секундное пребывание в криосауне. У всех отобранных больных до и после лечения проводили исследование лептина крови методом иммуноферментного анализа с хромогенным субстратом тетраметилбензидином с использованием LEPTIN ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc.). Референтные значения лептина – 2,0–5,6 нг/мл.

ИМТ в группе отобранных больных для клинического обследования и лечения в среднем составил 32,2±1,8 кг/м². По исходным демографическим и антропометрическим данным, уровням САД и ДАД подгруппы мужчин и женщин с АГ статистически достоверно не различались между собой. В качестве контрольной группы было обследовано 15 нормотоников (АД ≤139/89 мм рт. ст.): 9 мужчин и 6 женщин в возрасте от 40 до 55 лет, средний возраст составил 49,4±3,3 года.

В зависимости от уровня активности центральной САС по динамике стресс гормонов (дофамин, норадреналин, адреналин) при ДДТ, превышающих 5% исходные величины, пациенты, включенные в программу исследования, были распределены на 2 подгруппы: подгруппа А – 41 пациент (средний возраст – 51,9±2,8 года), динамика стресс-гормонов при ДДТ ≥5% от исходной величины; подгруппа Б – 56 пациентов (средний возраст – 51,03±2,3 года), динамика стресс гормонов при ДДТ <5% от исходной величины.

Исследуемые подгруппы больных АГ с ожирением (А и Б) статистически не различались между собой по длительности анамнеза АГ, исходным клиническим, антропометрическим и демографическим параметрам (табл. 2).

Определение индекса НОМО IR обследованных больных проводилось по методу НОМА (Homeostasis Model Assessment), предложенному D.M. Matthews и соавт. (1985 г.):

$$\text{НОМО IR} = \text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{ИРИ (мкЕД/мл)/22,5 [2]}.$$

НОМО IR > 2,77 свидетельствует об инсулинорезистентности.

В табл. 3 представлены результаты обследования до и после лечения (8 нед) по подгруппам в зависимости от программы лечения: подгруппа А – базовая гипотензивная терапия Моксонидином, средняя по подгруппе суточная доза – 0,74±0,03 мг (Моксогамма 0,4–0,8 мг/сут); подгруппа Б – базовая терапия Метформином, средняя суточная доза – 1825,7±11,7 мг (Метфогамма 1000–2000 мг/сут).

К концу лечения в подгруппе А САД и ДАД снизились статистически достоверно соответственно на 13 и 14,2% ($p < 0,01$), в подгруппе Б аналогичные показатели гемодинамики снизились соответственно на 12 и 12,9% ($p < 0,05$).

На фоне статистически достоверного снижения ИМТ на 9,5% (от 32,8±1,1 до 29,7±1,3 кг/м², $p < 0,05$) в подгруппе А к концу лечения отмечено снижение концентрации лептина в сыворотке крови на 37,4% ($p < 0,001$), в то время как в подгруппе Б аналогичные показатели снизились соответственно на 7,9 и 22,3% ($p < 0,05$).

Аналогичная более выраженная, статистически достоверная динамика прослеживается при анализе уровней катехоламинов в подгруппе А: уровень дофамина к концу лечения снизился на 12,2%, норадреналина – на 6,9%, адреналина – на 17,1% ($p < 0,05$), в то время как в подгруппе Б имело место статистически недостоверное увеличение содержания норадреналина на 2,1% и адреналина – на 4,4% ($p > 0,05$).

На диаграмме (рис. 2) представлена динамика показателей ДДТ после проведенного лечения: в подгруппе А (Моксогамма) динамика ДДТ указывает на снижение активности САС, что документировалось практическим отсутствием нарастания уровней нейрогормонов, в то время как в подгруппе Б этот прирост сохранялся.

Суммарно снижение активности САС, нормализация ИР, гликемического и липидного спектров крови способствовали достижению целевого уровня давления со статистически достоверным ($p < 0,01$) снижением в целом по группе к концу 8-й недели наблюдений САД на 14,9% (от 155,3±4,1 до 132,1±4,5 мм рт. ст.) и ДАД на 13,6% (от 97,3±3,9 до 84,1±3,5 мм рт. ст.).

Таблица 3. Динамика показателей углеводного и липидного спектров крови, инсулинорезистентности до и после лечения в зависимости от программы

	А Моксогамма (41 пациент, АГ+ОЖ)		Б Метфогамма (56 пациентов, АГ+ОЖ)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Возраст, годы	51,9±2,8		51,03±2,3	
САД, мм рт. ст.	154,8±5,2**	134,7±4,8**	155,7±4,7**	137,1±3,1**
ДАД, мм рт. ст.	96,8±3,8**	83,1±2,9**	97,7±4,1**	85,1±2,9**
ИМТ	32,8±1,1 *	29,7±1,3*	31,8±1,4*	29,3±1,2*
Дофамин, пг/мл	58,2±3,4*	51,1±3,1*	57,1±3,3*	55,2±4,3*
Норадrenalин, пг/мл	334,1±21,2*	311,2 ±22,4*	272,4±19,6**	278,2±28,3**
Адреналин, пг/мл	71,4±11,8*	59,2±3,8*	45,3±4,9**	47,3±3,9**
Лептин, нг/мл	9,9±2,1***	6,2±1,7***	6,5±1,9**	5,7±1,4**
HbA _{1c} , %	7,17±0,3	6,71±0,21	7,42±0,3	6,91±0,2*
ТГ, ммоль/л	1,95±0,3	1,65±0,2	2,1±0,25	1,63±0,2*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05±0,07	1,15±0,08	0,98±0,04	1,12±0,05*
ИА	3,7±0,2	3,2±0,3*	3,9±0,3	3,3±0,15**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,95±0,3	5,4±0,2	6,1±0,2	5,3±0,5
ПТТГ через 30 мин	8,6±0,25	8,1±0,3	10,9±0,3	8,6±0,4
Через 60 мин	9,75±0,3	7,5±0,25	11,4±0,35	7,6±0,3
Через 120 мин	8,9±0,2	5,5±0,2	10,3±0,3	5,4±0,2
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	10,5±0,11**	6,5±0,12**	13,5±1,7**	9,3±1,2**
ПТТГ через 30 мин	40,7±2,7**	35,2±3,1	53,7±9,1**	46,4±3,3
Через 60 мин	48,2±2,9**	34,2±2,1	65,3±11,2**	44,1±5,1
Через 120 мин	36,2±3,3**	32,1±2,9	64,7±12,4**	38,2±3,1
С-пептид натощак, нг/мл	2,1±0,4*	1,8±0,3	4,14±0,35*	3,5±0,3
ПТТГ через 30 мин	9,57±1,1	8,1±0,9	10,4±1,2*	7,8±0,8*
Через 60 мин	8,62 ±0,6*	7,9±0,7	10,8±0,9*	7,9±0,6
Через 120 мин	10,65±0,9*	7,54±0,5*	9,03±1,2*	7,3 ±0,7*
НОМО-IR	2,8±0,7*	1,56±0,3*	3,66±0,8*	2,2±0,5*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

После проведенного лечения (в конце исследования, через 8 нед) в подгруппах А и Б отмечено снижение ИР, что суммарно (в целом по группе) документируется уменьшением площади под кривой ИРИ на 35% ($p < 0,001$) при проведении ПТТГ ($p < 0,01$) (рис. 3).

На фоне снижения ИР у больных АГ, сочетающейся с ожирением и НТГ, отмечены положительные сдвиги в углеводном обмене, что сопровождается снижением уровня HbA_{1c} в подгруппе Б на 6,9% (от 7,42±0,3 до 6,91±0,2%; $p < 0,05$), соответственно в подгруппе А аналогичный показатель статистически достоверно уменьшился на 6,4% (от 7,17±0,3 до 6,71±0,21%; $p > 0,05$).

Положительные сдвиги после проведенного лечения со стороны эндокринного контроля гликемического профиля способствовали смещению липидного спектра крови в сторону антиатерогенности: ТГ и ИА снизились соответственно

в подгруппе А на 15,4 и 13,5%, в подгруппе Б – на 22,4 и 15,4%; ХС ЛПВП соответственно увеличился на 9,5 и 14,3% (разница статистически достоверна, $p < 0,01$).

В последние годы получены новые данные о механизмах ИР и ее роли в развитии многочисленных гормонально-метаболических нарушений, характерных для АГ в сочетании с ожирением и НТГ. Установлено, что чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–45% преимущественно за счет висцерально-абдоминального типа ожирения.

ИР может быть как приобретенной, так и генетически детерминированной. Изучение генетических факторов показало, что ИР – это полигенная патология, для развития которой могут иметь значения мутации генов субстратов инсулинового рецептора (IRS-1, IRS-2), β_3 -адренорецепторов

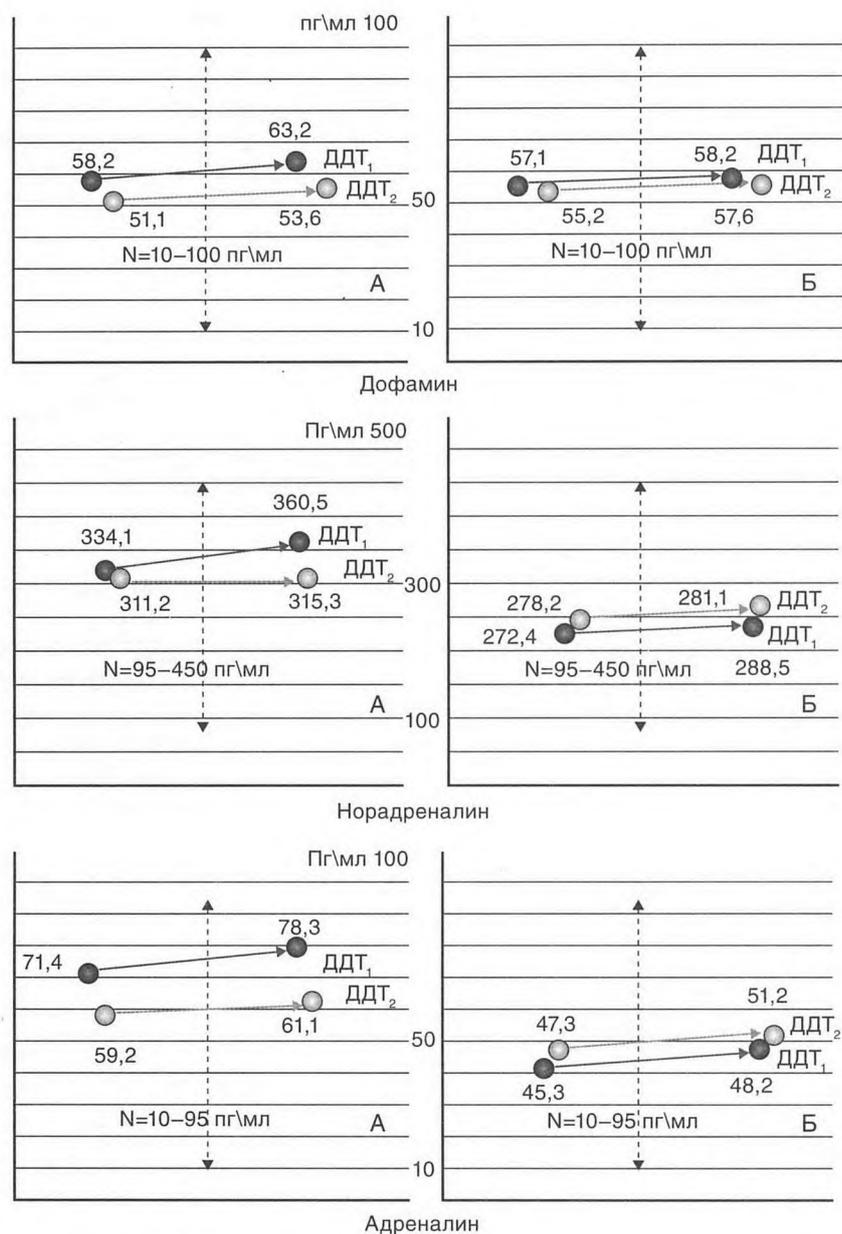


Рис. 2. Динамика гормонов стресса по данным двойного динамического теста до и после лечения по подгруппам больных с артериальной гипертензией с ожирением

в адипоцитах, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков сигнального пути инсулина (внутриклеточные транспортеры глюкозы – ГЛЮТ 1–5), белков, связывающих жирные кислоты (FABP-II).

Доминирующим направлением фармакотерапии АГ, ассоциированной с ожирением, является коррекция ИР – ключевого звена НТГ. В настоящее время одними из препаратов первой линии фармакотерапии НТГ при ожирении и АГ являются Моксонидин (дженерик – Моксогамма) и Метформин (дженерик – Метфогамма). Согласно рекомендациям Международной федерации диа-

бета (2005), Метформин рекомендуется в качестве препарата первого ряда для пациентов с СД типа 2. В крупнейшем исследовании DPP (Diabetes Prevention Program, 2002) было показано, что терапия Метформином может эффективно и безопасно предотвращать развитие СД типа 2 у пациентов с НТГ, особенно у пациентов с ИМТ >25 кг/м².

Помимо повышения чувствительности к инсулину скелетной мышечной и жировой ткани, Метформин замедляет процессы всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте, на уровне продолговатого мозга оказывает анорексигенный эффект. Есть предположение, что Метформин

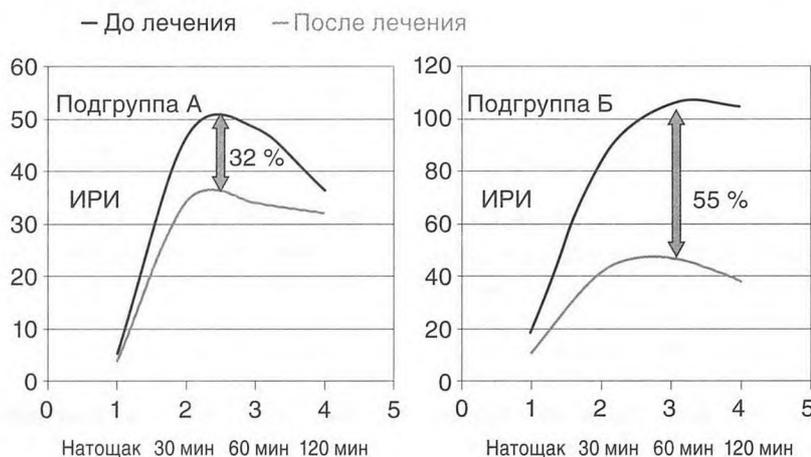


Рис. 3. Диаграмма динамики ИРИ до и после лечения в исследуемых подгруппах А и Б

реализует анорексигенный эффект через метаболизм глюкогоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Метформин на уровне гипоталамических нейронов модулирует экспрессию орексигенного нейропептида Y, что сопровождается снижением массы тела. По данным ряда клиницистов, при приеме Метформина количество висцерального жира снижается до 15,5%. Опубликованные данные по применению Метформина у подростков с ожирением в течение 6 мес показали, что его применение сопровождалось снижением ИМТ, объема талии, количества висцеральной жировой ткани (см²), уровня инсулина натощак.

Под действием Метформина происходит снижение концентрации ТГ на 10–20%, ХС ЛПНП — на 10%, и, как следствие, снижение печеночного синтеза ХС ЛПОНП с повышением его клиренса, одновременно происходит повышение концентрации ХС ЛПВП, суммарно ИА снижается на 10–20%. Все эти эффекты Метформина реализуются через повышение чувствительности к инсулину (снижение ИР): снижение поступления в воротную печень СЖК и снижение синтеза ТГ, уменьшение явления гепатостеатоза — одного из компонентов МС [12].

Моксонидин и Метформин у пациентов с ожирением, ассоциированным с АГ, проявляют кардиоваскулярные протективные эффекты, оказывая положительное влияние на систему гемостаза и реологию крови, способствуют снижению риска тромбообразования через подавление агрегационной активности тромбоцитов. Они опосредованно оказывают антиоксидантное действие на тромбоциты, снижают уровень тромбоцитарного фактора 4 и β-тромбоглобулина, являющихся маркерами активности тромбоцитов [7, 13].

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований указывают на выра-

женную гетерогенность патогенеза АГ у больных с ожирением. Формирование высоких цифр АД обусловлено не только увеличением объема циркулирующей крови, адекватного увеличению массы тела, но и метаболическими сдвигами со стороны гликемического и липидного спектров крови, имеющих место при ожирении, ведущих к развитию ИР и компенсаторной гиперинсулинемии с активацией САС. Включение препаратов, ингибирующих активность САС и повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов к инсулину, в программу лечения пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением (Моксонидин, Метформин), способствует более эффективному снижению ИР, лежащей в основе метаболических нарушений, нормализации гликемического, липидного профилей, что суммарно ведет к снижению АГ, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. *Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М.* Современная тактика снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний с помощью применения метформина // *Леч. врач.* — 2010. — № 4. — С. 92–94.
2. *Дероза Г., Рагонези П.Д., Муджеллини А. и др.* Влияние телмисартана и эпросартана на обмен глюкозы и липидный профиль у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Лечение артериальной гипертензии и метаболических нарушений: новые данные. — М.: Практика, 2005. — С. 36–41.
3. *Есенова И.И.* Эффективность бисопролола и лизиноприла в лечении артериальной гипертензии у молодых мужчин с ожирением: Дис. ... канд. мед. наук / РМАПО. — М., 2009. — С. 3–128.
4. *Метаболический синдром.* — М.: МЕДпресс-информ, 2007.
5. *Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В.* Основной подход к фармакотерапии метаболического синдро-

- ма // *Consilium Medicum*. – 2006. – Т. 8, № 5. – С. 54–57.
6. Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения (подготовлено на основе рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома). – 2008. – С. 1–16.
 7. Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование ALMAZ // *Diabetes Obes. Metab.* – 2006. – Vol. 8. – P. 456–465.
 8. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Артериальная гипертензия и ожирение. – М.: Реофарм, 2006.
 9. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Physiol. Heart Circ.* – 2005. – Vol. 289. – P. 228–236.
 10. Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1278–1289.
 11. Rabmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated Hypertension. New insights into mechanisms // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 9–14.
 12. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // *Diabet. Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5. – P. 157–167.
 13. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010 // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 11–61.

П.В. Глыбочко

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ректор ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

Ю.Г. Аляев

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой урологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

Т.Г. Маркосян

к.м.н., ассистент кафедры урологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

С.С. Никитин

д.м.н., главный научный сотрудник отдела изучения нейрона НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

В.А. Григорян

д.м.н., профессор кафедры урологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

Э.Э. Бабалов

врач-уролог, старший лаборант кафедры урологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Цель. Оценка функционального состояния мышц тазового дна и проводящей способности кортикоспинального тракта у здоровых испытуемых и пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) с формированием нормативной базы электромиографических (ЭМГ) показателей.

Материал и методы. Обследованы 52 пациента с ЭД в возрасте 23–67 лет, а также 12 здоровых мужчин-добровольцев сопоставимого возраста, составивших контрольную группу. Выполнялась игольчатая электромиография мышц промежности, магнитная стимуляция кортикальных и спинальных центров с последующей регистрацией вызванного моторного ответа, после этого оценивалась поводящая способность кортикоспинального тракта.

Результаты. В контрольной группе разработана нормативная база показателей ЭМГ – латентность коркового и сегментарного времени моторного ответа, время центрального моторного проведения, амплитуды потенциалов действия. У пациентов с ЭД отмечены нарушения проведения по кортикоспинальному тракту в виде увеличения латентности времени коркового и сегментарного моторного ответов более чем на 10%, удлинения времени центрального моторного проведения у всех пациентов более чем на 15% при сниженной

амплитуде потенциалов двигательных единиц (ПДЕ). Наиболее значимыми показателями при ЭМГ-исследовании оказались спонтанная активность мышечных волокон и полифазия ПДЕ, свидетельствующие о текущем денервационном процессе. У пациентов с ЭД в сочетании с хронической тазовой болью признаки текущего денервационно-реиннервационного процесса выявляются в 80% случаев. У пациентов с ЭД в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей денервационно-реиннервационные изменения обнаруживаются редко и, если присутствуют, имеют минимальную выраженность, что исключает их участие в формировании ЭД.

Заключение. Выявляемые денервационные изменения в мышцах дна таза необходимо учитывать в общей оценке состояния пациентов с ЭД, а также при выборе тактики лечения. При необходимости показано дополнительное углубленное неврологическое обследование.
Ключевые слова: эректильная дисфункция, диагностика, электромиография, мышцы тазового дна

Aim. Assessment of functional status of muscles of pelvic floor and conductive ability of corticospinal tract in healthy men and patients with erectile dysfunction (ED) with compiling the database of electromyography parameters.

Methods. 52 patients with ED (age 23–67 years) and 12 healthy volunteers, serve as controls, were included into the study. Acicular electromyography of muscles of pelvic floor and magnetic stimulation of cortical and spinal centers with registration of induced motor response were performed.

Results. In healthy volunteers referent database of electromyography parameters was developed – latence of cortical and segmental period of motor response, period of central motor conduction, amplitude of action potential. Patients with ED were characterized with disturbances of conduction in corticospinal tract – increase of latency of period of cortical and segmental motor response >10%, prolongation of period of central motor conduction >15%, and decrease of motor unit potential amplitude. Among electromyography parameters spontaneous activity of muscle fibers and polyphasy of motor unit potential demonstrated ongoing process of denervation. In 80% patients with ED and chronic pelvic pain signs of ongoing denervation-renervation process were revealed. In patients with ED and inflammatory diseases of lower urinary tract signs of denervation-renervation are rare and, if present, are minimal.

Conclusion. Denervation processes in pelvic floor muscles should be considered in clinical assessment of patients with ED.

Key words: erectile dysfunction, diagnosis, electiromyography, pelvic floor muscles

Введение

С увеличением продолжительности жизни мужской половины населения возникает необходимость поддержания сексуального здоровья, что в немалой степени определяет гармонию и благополучие индивида. Повышенный интерес к растущей проблеме эректильной дисфункции (ЭД) обусловлен большим количеством подобных больных в мире, так, по некоторым данным, число пациентов достигает полмиллиарда социально активного населения. В связи с этим очевидна необходимость совершенствования и развития минимально травматичных, высокоспецифичных и достоверных методов диагностики данного заболевания.

Эрекция полового члена – преимущественно сосудистый феномен, являющийся финалом интегрированного и синхронного действия нейроваскулярного, транзиттерно-лакунарного и гормонального механизмов, обеспечивающих в том числе и репродуктивную функцию мужского

организма. В силу междисциплинарных сложностей исследований, отсутствия специализированных лабораторий многие аспекты изучения нейрофизиологи эрекции продолжают оставаться неясными.

Долгое время считалось, что в 90% случаев нарушения эрекции носят психогенный характер. Сравнительно недавно значительное развитие получило новое представление об этиологии и патогенезе ЭД. Так, принято считать, что в 50–80% заболевание обусловлено органическими заболеваниями, прежде всего сосудистого характера. По данным большинства авторов, васкулогенная эректильная дисфункция диагностирована в 34–80% наблюдений, причем в 44,4% она имеет артериогенный характер, в 28,6% – веногенный. Психогенные причины нарушений эрекции установлены в 19–42% наблюдений, нейрогенные – от 5 до 34%. Гормональные нарушения выявлены в 5–7% наблюдений. Именно нарушения гормонального статуса и физиологическое

снижение уровня половых гормонов определяет развитие ЭД в пожилом возрасте. Нередко органические и психогенные факторы сочетаются между собой и выявляются у 15–19% пациентов [1, 5].

Современное представление о васкулогенной ЭД как об изолированном заболевании сосудов полового члена в настоящее время изменилось, что объясняется широкой распространенностью данного состояния при системных сосудистых заболеваниях (ИБС, ГБ). Несмотря на уникальность и многоступенчатость механизма эрекции, васкулогенная ЭД является мультифакторным сосудистым заболеванием и связана с несколькими причинами нарушений эрекции и их взаимным отягощением [7, 8].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к вопросам нейроурологии со стороны специалистов смежных дисциплин и нейрофизиологов в частности. Развитие и совершенствование нейрофизиологических методов оценки состояния мышц и периферических нервов дна таза, а также кортико-спинального тракта значительно расширило представление о возможных причинах нарушений эректильной функции [4, 5, 9].

Нервные центры, регулирующие эректильную функцию, находятся на разных уровнях ЦНС и связаны между собой в общую функциональную систему. Необходимо отметить, что до настоящего времени нет единого мнения о местонахождении коркового полового центра. Уточнение вклада неврологических изменений в структуру ЭД может стать связующим звеном, определяющим истинные причины нарушения эрекции и способствующим повышению эффективности лечения больных данной категории [1, 2].

Методы диагностики васкулогенной ЭД. *Ультразвуковое исследование полового члена с интракавернозным фармакотестом* сегодня является самым распространенным способом оценки состояния артерий в пещеристой ткани полового члена. Метод основан на измерении постокклюзионных изменений диаметра сосудов, отражающих функциональное состояние эндотелия артерий. Комплексное ультразвуковое исследование полового члена включает следующие технологии: В-режим, метод доплерографии, состоящий из импульсно-волнового режима «Puls Wave», цветного энергетического доплеровского картирования «Color Doppler Energy», триплексного сканирования и метода В-потока (В-flow).

Эхографические методы выявляют признаки фиброза кавернозных тел, фибропластическую индукцию полового члена, признаки окклюзии артериального кровотока на уровне внутренних подвздошных сосудов. Дополнительная фармакологическая стимуляция позволяет оценить тип артериального кровоснабжения полового члена и варианты анастомозов между артериями. В веноз-

ной системе полового члена можно оценить состояние глубокой дорсальной, циркулярных, поверхностной дорсальной и глубоких пенильных вен. Проба Вальсальвы позволяет оценить состоятельность глубоких пенильных вен, наличие рефлюкса. Так, при веногенной ЭД показатели венозного кровотока значительно отличаются от нормального, имеет место снижение или отсутствие притока крови к кавернозным телам в фазу туминисценции, наличие постоянного сброса крови по венам в фазу ригидной эрекции [1, 3, 5].

Основные недостатки обсуждаемых эхографических методов — отсутствие точного критерия разделения умеренных изменений эндотелиальной функции артерий (дилатация артерий в ответ на увеличение напряжения сдвига на сосудистой стенке) и однозначно патологического снижения этой функции. Ультразвуковые методы отличаются малой разрешающей способностью при измерении кровотока в артериях, располагающихся на глубине от поверхности органа, получаемые данные зависят от взаимного положения оси излучатель—приемник и оси артерии, что немаловажно для результатов исследования. Различия в геометрии сосудистого русла у разных пациентов ограничивают точность оценок кровотока, получаемых ультразвуковыми методами.

Одним из объективных методов исследования гемодинамики полового члена является *импедансная реофаллография*. Для количественной оценки реограмм измеряют амплитудные и временные параметры кривой и оценивают реографический индекс. Метод относительно мало используется в современной практической андрологии по причине отсутствия стандартизованного протокола реофаллографии и нормативных количественных показателей кровотока полового члена [1, 5].

Перфузионная кавернозометрия — метод создания искусственной эрекции путем нагнетания жидкости в кавернозные тела со скоростью 80–120 мл/мин, при этом интракавернозное давление колеблется от 70 до 85 мм рт. ст.

Рентгенологические методы диагностики ЭД. Венозный отток из половых органов, структур тазового дна, нижних мочевых путей осуществляется посредством мочеполювого венозного сплетения. *Тазовая флебография* используется с середины прошлого столетия. Контрастные препараты вводятся внутривенно через бедренные, глубокие и поверхностные тыльные вены полового члена и венозные сосуды кавернозных тел полового члена. Возможно также внутрикостное введение через тазовые кости и вертелы бедер.

При интерпретации тазовых флебограмм изучаются форма и степень пузырно-простатического сплетения, отток от этого сплетения по латеральным венам таза, состояние магистральных вен малого таза.

Спонгиография — метод прямого контрастирования губчатого тела полового члена. Для выявления изменений в венозном русле в разные фазы эрекции осуществляют медикаментозную нагрузку. В головку полового члена вводят 15 мл контрастного препарата с последующим выполнением серии рентгенограмм. В ходе исследования можно получить изображение спонгиозного тела полового члена, луковичной вены, пузырно-простатического сплетения, внутренней срамной вены, внутренней и общей подвздошной вен. Диагностическими критериями являются нарушение проходимости вен полового члена, пузырно-простатического сплетения, внутренних срамных вен; нарушение тонуса и сократительной функции пузырно-простатического синуса. Сокращение глубоких вен полового члена и тазового сплетения считается одним из основных механизмов формирования эрекции, а при снижении их функциональной состоятельности происходит прямой сброс крови из кавернозных тел по глубоким венам, что приводит к нестабильности эрекции или полному ее отсутствию [1, 5, 6, 9].

Динамическая кавернозография — метод контрастного исследования кавернозных тел полового члена. Для нормальной рентгеновской анатомии кавернозных тел характерно равенство их размеров, наличие ровных контуров, тонкая межкавернозная перегородка с множеством отверстий, однородность контрастирования обоих кавернозных тел. Метод особенно ценен в диагностике болезни Пейрони.

Магнитно-резонансная (МР) томография полового члена и тазовая МР-ангиография относятся к современным высокоинформативным методам диагностики, дающим контрастное изображение любого органа с высокой разрешающей способностью без применения ионизирующего излучения и введения радиоактивных веществ. Методы особенно информативны в диагностике болезни Пейрони, травматических повреждениях полового члена, а также атеросклеротическом поражении магистральных сосудов таза. Метод МРТ с интракавернозным контрастированием парамагнитными препаратами позволяет с высокой точностью диагностировать патологический венозный сброс. На МР-томограммах можно визуализировать все анатомические структуры полового члена, по которым происходит венозный сброс в глубокую дорсальную вену, головку полового члена, спонгиозное тело уретры, эмиссарные вены, вены простатического сплетения, эктопические глубокие и поверхностные дренирующие вены. При всех преимуществах МРТ следует помнить о высоком уровне ложноположительных результатов (до 28%) и высокой стоимости исследования.

Выявление **нейрогенных причин расстройства** эректильной функции по сей день крайне затруд-

нительно. Прежде всего это обусловлено многоуровневой структурной иерархией нервной регуляции половых функций у мужчин. К центрам, контролирующим эрекцию, можно отнести участки коры больших полушарий головного мозга, таламус, лимбическую систему, медуллярные ядра продолговатого мозга. В частности возбуждение паравентрикулярных ядер гипоталамуса приводит к выбросу окситоцина, допанина, вазопрессина, энкефалина, являющихся важнейшими медиаторами эрекции [1, 8].

Современные технологии, в частности внедрение методов позитронно-эмиссионной томографии и функциональной МРТ, позволяют наблюдать за активацией разных отделов мозга, коррелирующей с сенсорными или эмоциональными состояниями.

Спинальная и периферическая регуляция эрекции представлена симпатическими (Th11–Th12) и парасимпатическими (S2–S4) центрами спинного мозга и периферическими нервными сплетениями. Нервные волокна от поясничных сегментов направляются к нижнему подчревному сплетению, где вместе с волокнами крестцового сплетения образуют нервы тазовых органов и участвуют в иннервации мышц промежности.

Хорошо известные методы — электромиография полового члена и исследование бульбокавернозного рефлекса позволяют оценить соматическое звено реализации эрекции. Метод пудентальных соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет выявить нарушения на всех уровнях нервной регуляции эрекции.

В зависимости от уровня поражения нервных структур, регулирующих эрекцию, различают супраспинальный, спинальный и периферический регуляторные отделы.

Исследование ЦНС. Основным методом объективной оценки состояния корково-подкорковых взаимоотношений, расстройство которых может привести к ЭД, служит ЭЭГ. Результаты анализа ЭЭГ у пациентов с ЭД выявили снижение устойчивости коры головного мозга к внешним раздражителям, нарушения корково-подкорковых взаимосвязей.

Исследование периферической нервной системы основано на методах рутинной ЭМГ. Анализ бульбокавернозного рефлекса, оценка денервационной активности и параметров двигательных единиц позволяют оценить функциональную состоятельность мышц дна таза и иннервирующих их структур. Общность иннервации нижних конечностей и мышц промежности позволяет определить степень распространенности патологического процесса и, соответственно, его вклад в урологическую проблему. Транскраниальная магнитная стимуляция, новый метод неинвазивной корковой стимуляции, позволяет быстро

определить время центрального моторного проведения, а стимуляция сегментарного уровня обнаруживает изменения на уровне корешков спинного мозга [6].

Функциональная МРТ и позитронно-эмиссионная томография головного мозга. Методы основаны на исследовании головного мозга при фото-, видео- или мануальной эротической стимуляции. В ходе исследования отмечено изменение регионального кровотока в тех или иных зонах головного мозга, что является косвенным свидетельством возбуждения данных участков. В последние годы проведено несколько крупных исследований, по изучению супраспинальных механизмов эрекции. Основной интерес привлекли к себе преоптическая зона гипоталамуса, паравентрикулярные гипоталамические ядра, гигантоклеточное ядро ствола мозга и медиальное ядро миндалинного тела. Результаты фундаментальных исследований головного мозга с учетом когнитивной, эмоциональной и автономной составляющих позволили создать модель нейроповеденческой и многоцентральной нейронной регуляции сексуального возбуждения. Исследования, направленные на уточнение механизмов нейроповеденческой модели, особенно важны в свете того, что неврологические нарушения часто обнаруживаются при ЭД. Так, по данным О.Б. Жукова (2008) неврологические изменения выявлены в 30% случаев у обследованных пациентов с ЭД и в первую очередь были связаны с нарушениями периферической иннервации. Выявление уровня расстройства иннервации уточняет диагноз и определяет тактику лечения.

Исследование вегетативной нервной системы. Нарушение тонуса вегетативной нервной системы отмечается практически у всех пациентов ЭД, что делает важным изучение общих и сегментарных механизмов регуляции тонуса вегетативной нервной системы. Результаты обследования кардиологического фона больного, основных показателей центральной гемодинамики (ЧСС, АД), характер кожного дермографизма определяют преобладающий тип вегетативных реакций пациента (вагосимпатикотония). Анализ кожного гальванического рефлекса, отражающего изменение сопротивления кожи на предъявляемый постоянный ток, позволяет оценить состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 5, 9].

Кардиоинтервалография, метод оценки распространения пульсовой волны, отражающий кровенаполнение, позволяет объективизировать состояние вегетативной нервной системы и наличие ее функционального сдвига в ту или иную сторону. Изучение *сегментарной вегетативной нервной системы* также возможно с помощью оценки кожного гальванического рефлекса на поверхности поло-

вого члена. Основной характеристикой считается снижение амплитуды данного рефлекса и укорочение латентного периода.

Подводя итог представленным методам диагностики, необходимо отметить и ряд недостатков, ограничивающих их широкое использование в повседневной практике. Так, применение рентгенологических методов сопряжено не только с лучевой нагрузкой, но и с опасностью инфицирования зоны пункции с последующим развитием гнойно-септических осложнений. Нейрофизиологические методы изучения периферической и вегетативной нервной системы, в частности игольчатая ЭМГ, являются косвенными, поэтому они не получили широкого распространения. МРТ, ПЭТ относятся к высокотехнологичным и дорогим методам, требующим специального оборудования и соответствующих кадров.

Результаты собственного исследования. В свете представленных литературных данных нами проведено собственное исследование по изучению функционального состояния мышц промежности, участвующих в формировании эрекции, а также состояния проводящей системы кортикоспинального тракта.

Материал и методы. Целью настоящего исследования была оценка функционального состояния мышц тазового дна и проводящей способности кортикоспинального тракта у здоровых испытуемых и пациентов ЭД с созданием собственной нормативной базы, а также анализ возможных отклонений.

Для оценки состояния мышц проводилась игольчатая ЭМГ: *m. levator ani (m. puborectalis, m. pubococcygeus, m. iliococcygeus), m. bulbospongiosus, m. ischiocavernosus*. ЭМГ активность мышц изучалась с двух сторон, для оценки симметричности денервационных изменений. Определялись средняя длительность и амплитуда ПДЕ, число полифазных потенциалов, а также наличие спонтанной (денервационной) активности мышечных волокон (потенциалов фибрилляций и положительных острых волн).

Для оценки состояния кортикоспинального тракта проводили ТМС с регистрацией вызванного моторного ответа (ВМО) с мышц промежности и ног, а также латентность сегментарного ВМО при магнитной стимуляции поясничного отдела. Оценивали латентность коркового и сегментарного ВМО, время центрального моторного ответа (ВЦМП).

Всего было обследовано 52 пациента с ЭД в возрасте 23–67 лет; контрольную группу составили 12 здоровых мужчин-добровольцев сопоставимого возраста. В 9 наблюдениях, помимо ЭД, имел место сахарный диабет, 24 пациента связывали возникновение ЭД с перенесенными операциями на органах малого таза и промежности. У всех

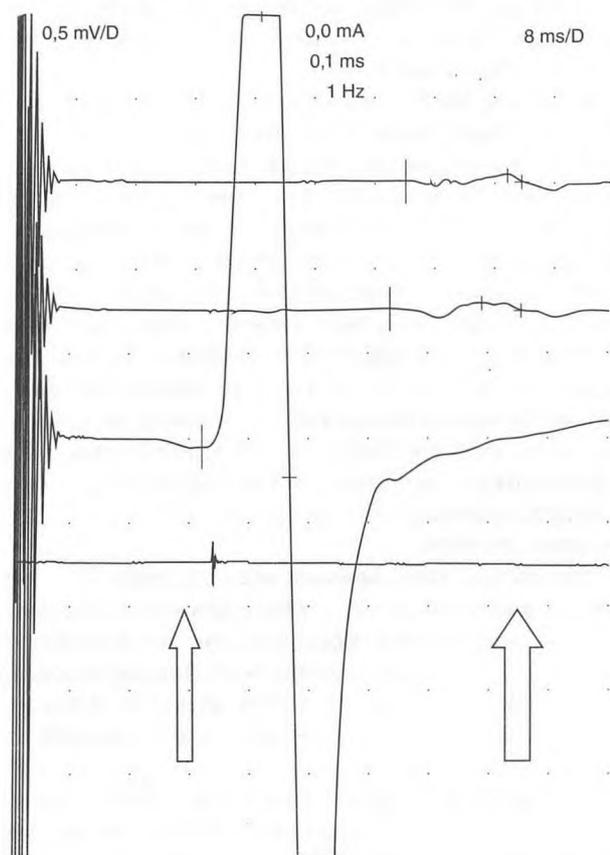


Рис. 1. Большой С., 46 лет. ВЦМП для *m. bulbospongiosus* – 28,4 мс

пациентов предварительно исключались гормональные и сосудистые причины ЭД.

Результаты. В контрольной группе ($n=12$) получены нормативные данные основных изучаемых ЭМГ показателей – средней длительности и амплитуды ПДЕ, а также латентностей для коркового, сегментарного ВМО и ВЦМП при ТМС. В норме не выявлено достоверных внутрииндивидуальных

различий в показателях в зависимости от выбранной стороны исследования.

При ТМС у пациентов с ЭД отмечены нарушения проведения по кортикоспинальному тракту в виде увеличения латентности коркового и сегментарного ВМО более чем на 10%, удлинения ВЦМП у всех пациентов более чем на 15%, при сниженной амплитуде ПДЕ (рис. 1). Результаты нейрофизиологического исследования приведены в табл. 1.

В табл. 2 приведены электромиографические показатели для *m. bulbocavernosus* у пациентов ЭД.

Наиболее значимыми показателями при ЭМГ исследовании оказались спонтанная активность мышечных волокон и полифазия ПДЕ, свидетельствующие о текущем денервационном процессе (рис. 2). Так, у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на тазовых органах ($n=24$) и обследованных через 3–6 мес, наличие денервационных изменений можно связать с неполным восстановлением иннервации после операции.

У пациентов с хронической тазовой болью в сочетании ЭД, не страдающих сахарным диабетом ($n=15$), в большинстве случаев ($n=12$, 80%) обнаружены признаки текущего денервационно-реиннервационного процесса по невритическому типу, о чем свидетельствует появление ПДЕ увеличенной амплитуды и длительности на фоне спонтанной активности (ПФ и ПОВ разной выраженности). (рис 3). Дополнительное обследование показало, что в 40% случаев у пациентов с хронической тазовой болью полиневритические изменения выявляются и в периферических нервах нижних конечностей. При этом выраженность изменений была существенно меньше при сопоставлении с данными, полученными у пациентов с ЭД в сочетании с дисметаболической нейропатией (пациенты сахарным диабетом, $n=9$).

Денервационные и реиннервационные ЭМГ изменения отмечены у пациентов ЭД в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей. Так, у 16 больных в мышцах дна таза регистрировалась спонтанная активность, а у 7 име-

Таблица 1. Результаты исследования кортикоспинального тракта для *m. bulbocavernosus*

Показатель	Латентность коркового ВМО, мс	Латентность сегментарного ВМО, мс	ВЦМП, мс	Асимметрия ВЦМП (%)
Здоровые испытуемые	40,8±1,4	22,8±1,2	17,6±1,4	0,52±0,8
Пациенты с ЭД	41,0±1,3	22,8±1,2	21,2±1,6	0,70±0,75

Таблица 2. Результаты ЭМГ *m. bulbocavernosus* игольчатыми электродами при эректильной дисфункции

Показатель	Средняя длительность ПДЕ, мс	Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ	Полифазия	Спонтанная активность (ПФ/ПОВ)
Здоровые испытуемые ($n=12$)	6,1±1,8	0,75±0,2	до 10%	нет
Пациенты с ЭД ($n=52$)	7,7±1,6	0,75±0,2	15–20%	$n=4$ (1)/(2)

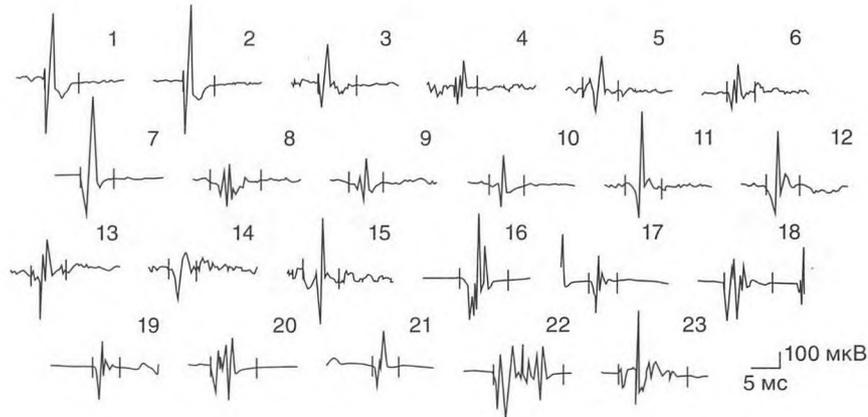


Рис. 2. Больной Д., 48 лет. Электромиограмма *m. bulbospongiosus* – полифазные ПДЕ 13/23 (56,5%)

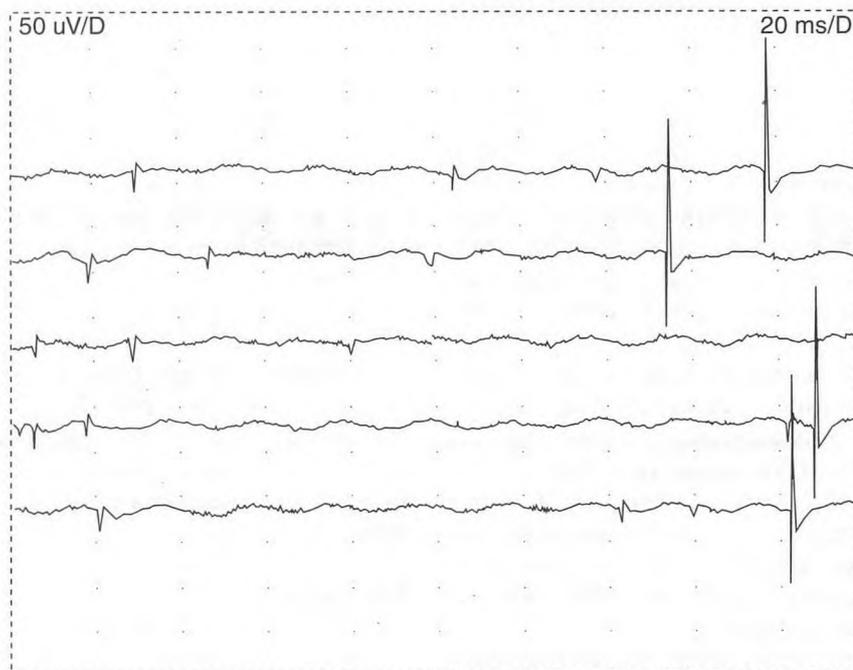


Рис. 3. Больной Д., 48 лет. Электромиограмма *m. bulbospongiosus* – потенциалы фибрилляции и положительные острые волны (ПФ и ПОВ)

лась реиннервационная перестройка ПДЕ, причем на фоне отсутствия денервации мышечных волокон. Это свидетельствует об умеренных изменениях на уровне периферических нервов и мышц (рис. 4).

В комплексной терапии пациентов ЭД применялись такие препараты теоктовой (α -липоевой) кислоты, как берлитион, эспа-липон по 600 мг/сут. Также назначался нейромидин – ингибитор холинэстеразы, препятствует ферментному гидролизу ацетилхолина, повышающий эффективность нервно-мышечной передачи и проведение возбуждения в нервных волокнах. Особо следует отметить, что нейромидин усиливает действие на гладкие мышцы ацетилхолина и др. медиаторов (эпинефрина, серотонина, гистамина,

окситоцина) и устраняет нарушения проведения самого разного генеза (из-за нарушений различного генеза: травм, воспаления, действия местных анестетиков, антибиотиков, токсинов и др.). Доза нейромидина составляла 60 мг/сут. У 27 пациентов, помимо лекарственной терапии, проводилась экстракорпоральная магнитная стимуляция мышц тазового дна.

На фоне комплексной терапии у всех пациентов отмечено значительное улучшение эректильной функции, выражающееся в увеличении количества и продолжительности половых сношений. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, отмечены учащение эпизодов спонтанной эрекции и повышение продолжительности полового акта.

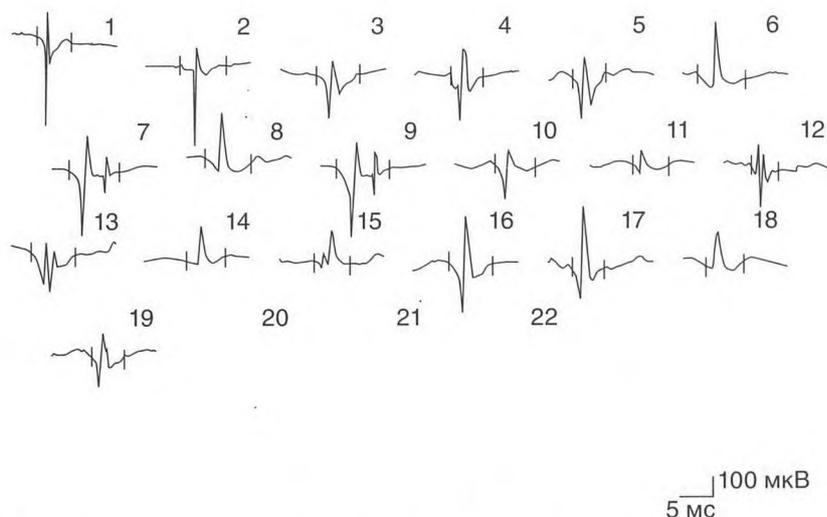


Рис. 4. Больной С., 31 год. Электромиограмма *m. bulbospongiosus* – практически отсутствуют полифазные ПДЕ

Заключение. Подводя итог, следует подчеркнуть необходимость дальнейшего совершенствования диагностики ЭД для выбора адекватной терапии. Результаты проведенного исследования подчеркивают большую значимость и необходимость использования нейрофизиологических методов диагностики в комплексном обследовании больных данной категории и в понимании нейрогенных и кортикоспинальных причин в нарушении эректильной функции. Пренебрежение возможными нейрогенными причинами расстройств эрекции оставляет за скобками понимание их в патогенезе ЭД, что в конечном итоге приводит к несвоевременному или неадекватному лечению. Проведенное комплексное исследование пациентов с ЭД позволяет сделать следующие выводы:

- 1) ЭМГ тазового дна является высокоинформативным методом, рекомендуемым в обследовании пациентов ЭД;
- 2) у пациентов с ЭД в сочетании с хронической тазовой болью признаки текущего денервационно-реиннервационного процесса выявляются в 80% случаев. Дополнительное исследование периферических нервов у этих пациентов выявило начальные признаки полиневропатии при тестировании нервов конечностей и пудентального нерва в 40% наблюдений;
- 3) у пациентов с ЭД в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей денервационно-реиннервационные изменения обнаруживаются редко и, если присутствуют, имеют минимальную

выраженность, что исключает их участие в формировании ЭД;

- 4) выявляемые денервационные изменения в мышцах дна таза необходимо учитывать в общей оценке состояния пациента, а также выборе тактики лечения. При необходимости показано дополнительное углубленное неврологическое обследование.

Назначение в комплексной терапии препаратов, улучшающих проводящую функцию периферических нервов, а также внедрение методов экстракорпоральной магнитной стимуляции, позволяет в значительной степени улучшить результаты лечения ЭД.

Литература

1. Жуков О.Б. Диагностика эректильной дисфункции: Клиническое руководство. – М.: Бином, 2008.
2. Карлов В.А. Неврология. – М.: МИА, 1999.
3. Крутин В.Н., Белова А.Н. Нейроурология. – М., 2005.
4. Хирургия предстательной железы / Под ред. С.Б. Петрова. – СПб., Изд. Сергея Ходова, 2004.
5. Шахов Б.Е., Крутин В.Н. Диагностика эректильной дисфункции. – Н. Новгород: Изд. НГМА, 2009. – 188 с.
6. Atlas neuroanatomii i neurofiziologii Nettera. – Wroclaw: Elsevier Urban and Partner, 2007. – P. 304.
7. Seftel A.D. Male and female sexual dysfunction. – UK: Elsevier, 2004. – P. 294.
8. Stehling M.K., Liu L., Lau G. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of the pelvis in patients with erectile impotence // MAGMA. – 1997. – Vol. 5. – P. 247–254.
9. Walsh P.C. Editorial comment // J. Urol. – 1991. – Vol. 146, N 2. – P. 365.

Н.А. Мухин

д.м.н., профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой терапии и профболезней медико-профилактического факультета, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.В. Фомин

д.м.н., профессор кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан факультета довузовского образования ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.А. Пулин

к.м.н., ассистент кафедры терапии и профболезней медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ КАК ОБЩЕКЛИНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Представлены причины, механизмы развития и подходы к устранению резистентности к диуретикам.

Ключевые слова: резистентность к диуретикам, отеки, лечение

Etiology, pathogenesis and treatment strategies in diuretic-resistant oedema are discussed.

Key words: diuretic resistance, edema, treatment

Под резистентностью к диуретикам понимают отсутствие или неадекватно малый прирост диуреза в ответ на применение диуретиков, в том числе их комбинаций, в возрастающих дозах. Как правило, резистентность к диуретикам наблюдают у заведомо наиболее тяжелых, зачастую — находящихся в критическом состоянии пациентов, например, с выраженным нефротическим синдромом или декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. У этих пациентов периферические отеки, наряду с выпотом в серозных полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит), становятся клинически ведущим проявлением заболевания.

Вместе с тем принципиально важным с позиции своевременной коррекции лечебной тактики является распознавание формирующейся резис-

тентности к диуретикам, нередко заметной уже на амбулаторном этапе у больного, не демонстрирующего явных клинических признаков ухудшения состояния. Снижение диуреза, на ранних этапах незначительное, далеко не всегда бывает заметным, если пациент не обучен производить его подсчет, правильно соотнося количество принятой (не только с напитками, но и с некоторыми пищевыми продуктами) и выделенной жидкости. Наряду с уменьшением количества отделяемой мочи необходимо обращать внимание и на необъяснимый другими причинами и происходящий в течение сравнительно короткого периода прирост массы тела. Больной должен регулярно измерять ее, ведя соответствующие дневниковые записи.

Появление или нарастание периферических отеков в первую очередь отмечают при оценке их

выраженности в типичном месте — переднемедиальной поверхности голени. Увеличение задержки натрия и осмотически связанной воды рано или поздно проявляется одышкой, лимитирующей переносимость физических нагрузок.

Понятно, что у пациента, которому был рекомендован постоянный прием диуретиков, следует уточнить, насколько аккуратно он соблюдает предписанные назначения. С одной стороны, если тиазидные или тиазидоподобные диуретики назначают для лечения артериальной гипертензии, особенно в составе фиксированных комбинированных лекарственных форм, приверженность лечению, как правило, существенно возрастает [17]. С другой стороны, приверженность лечению тиазидными и петлевыми диуретиками, применяемыми для устранения/профилактики нарастания отеков (например, большинство больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса, по существу, нуждаются в пожизненном приеме мочегонных) зачастую заметно снижена. Продемонстрировано [5], что при хронической сердечной недостаточности частота соблюдения рекомендаций по приему диуретиков конкретным пациентом может варьировать от 42 до 100%, а прием препарата по режиму может осуществляться в 13–73% случаев. Приверженность лечению диуретиками достоверно выше у лиц, имеющих высшее образование, очевидно, их чаще удается убедить в необходимости выполнения врачебных назначений. Самостоятельное варьирование во времени приема препарата приводит к существенному увеличению частоты госпитализаций, обусловленных сердечно-сосудистыми осложнениями, в том числе декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Эти данные легко объяснимы — хорошо известно, что эффективность фуросемида максимальна, если его принимают рано утром, не менее чем за 40 мин до завтрака, любая пища обуславливает значительное снижение его диуретического действия. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и эффективность другого представителя класса петлевых диуретиков — торасемида. Установлено, что низкая приверженность лечению петлевыми диуретиками сопряжена с повторными госпитализациями и увеличением смертности пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью [4].

Причины уменьшения приверженности терапии диуретиками включают:

- появление или усугубление тенденции к артериальной гипотензии, в том числе ортостатической, сопровождающиеся соответствующими нежелательными явлениями (голо-

вокружение, шаткость походки, склонность к падениям), особенно заметными у пожилых;

- боли в мышцах, слабость, связанные с чрезмерной мочевой экскрецией калия, наблюдающейся при приеме тиазидных диуретиков и фуросемида в больших дозах;
- развитие подагрического артрита при провоцируемой тиазидными или петлевыми диуретиками гиперурикемии;
- эректильная дисфункция — реальная или мнимая (увеличивая почечные потери калия, тиазидные и петлевые диуретики могут ухудшать эректильную функцию, но тем не менее следует иметь в виду, что ее ухудшение, как правило, бывает связано с одновременным действием более значимых причин, например, сахарного диабета типа 2 или курения).

Таким образом, диуретики, позволяя улучшить и поддерживать на удовлетворительном уровне клинический статус больных, далеко не всегда улучшают их качество жизни. От приема диуретиков пациент может отказаться и в связи с неудобствами, связанными с чрезмерно частыми мочеиспусканиями. С этой точки зрения торасемид обуславливает достоверно меньший, по сравнению с фуросемидом, прирост числа микций [15], и в связи с этим этот препарат более удобен для постоянного амбулаторного приема. Необходимо подчеркнуть также, что при длительном амбулаторном лечении петлевыми диуретиками необходимо, по возможности, отказаться от ранее широко распространенной практики так называемых фуросемидных дней, когда пациент принимал петлевые диуретики не каждый день, но в заведомо большой дозе, обуславливающей резкий прирост диуреза и развитие расстройств водно-электролитного гомеостаза.

Нарастание сывороточного уровня мочевой кислоты с развитием суставной подагры — хорошо известное нежелательное явление, возникающее при применении как тиазидных, так и петлевых диуретиков [10]. Формирующаяся при стойкой гиперурикемии кристаллизация уратов в просвете почечных канальцев приводит к дисфункции нефрона и дальнейшему снижению диуреза, создающему впечатление о резистентности к диуретикам. Эпидемиологические исследования [11] показали, что прием петлевых диуретиков обуславливает возрастание риска рецидивирующего подагрического артрита более чем в 3,5 раза. Возникновение гиперурикемии, связанной с приемом петлевых диуретиков, обусловлено тем, что эти препараты в значительной степени уменьшают почечный клиренс мочевой кислоты и ее солей за счет расстройства функции соответствующих транспортных систем почечных канальцев [19]. Вместе с тем установлено [1], что торасемид в значительно мень-

шей степени, чем фуросемид и тиазидные диуретики, угнетает функцию транспортера MRP-4, локализующегося на эпителиоцитах проксимальных канальцев и участвующего в активной экскреции мочевой кислоты. Таким образом, тора-семид в отличие от других петлевых и тиазидных диуретиков в меньшей степени угнетает экскрецию мочевой кислоты и, следовательно, не столь существенно способствует нарастанию урикемии. Поэтому использование торасемида может позволить снизить вероятность уратной обструкции почечных канальцев со снижением диуреза, которое может создать ложное впечатление о резистентности к диуретикам, и подагрического артрита, выраженность болей при котором может стать причиной самостоятельного отказа пациента от приема этих препаратов с последующим неизбежным нарастанием отеочного синдрома.

Атака суставной подагры как следствие назначения петлевых диуретиков:

- должна быть немедленно купирована с помощью колхицина/глюкокортикостероидов (может быть оправданно их внутрисуставное введение) — следует помнить о том, что у больных с отеками любого происхождения, получающих диуретики и имеющих гиперурикемию, заметно выше риск реализации почечных нежелательных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с чем их назначение может быть не вполне оправданно;
- требует осторожного, с учетом величины скорости клубочковой фильтрации, и, возможно, под «прикрытием» малых доз колхицина назначения аллопуринола (начало — с малых доз);
- необходимо предпринять попытку уменьшения дозы диуретиков;
- у пациентов без декомпенсации и явной задержки натрия и воды не следует резко ограничивать количество потребляемой жидкости, при этом все напитки должны содержать минимальное количество натрия).

На амбулаторном этапе резкий прирост диуреза, особенно за сравнительно короткий временной интервал, может создавать значительные неудобства пациентам, которые могут приводить к попыткам уменьшения той дозы диуретика, которая действительно позволяет поддерживать компенсацию различных вариантов отеочного синдрома. В связи с этим в настоящее время остро стоит потребность в разработке пролонгированных лекарственных форм, при использовании которых высвобождение петлевого диуретика происходит дозированно, в связи с чем в течение суток интенсивность экскреции натрия и клиренса осмотически свободной воды и, соответственно, величина диуреза остаются относительно постоянными. Сегодня во многих странах доступна пролонгированная

форма тора-семида [13], которая обладает отчетливыми преимуществами при использовании ее для лечения амбулаторных больных.

Снижение приверженности лечению диуретиками — важная, но далеко не единственная причина формирования резистентности к ним. Хорошо известно, что фуросемид обладает наилучшим сродством к молекуле альбумина, представляющей собой универсальный транспортер для этого лекарственного препарата. Соответственно, в условиях гипоальбуминемии, например, у больных циррозом печени и печеночно-клеточной недостаточностью, при кахексии различного происхождения (в том числе так называемой сердечной, наблюдающейся при тяжелой хронической сердечной недостаточности), при нефротическом синдроме количество фуросемида, достигающего клетки-мишени толстого восходящего сегмента петли Генле в единицу времени, заметно уменьшается. Кроме того, у пациентов с протеинурией, особенно достигающей нефротического уровня, значительная часть фуросемида экскретируется с мочой, оставаясь в связи с альбумином и не оказывая заметного действия [2, 20]. Таким образом, гипоальбуминемия различного происхождения может играть значительную роль в формировании резистентности к диуретикам. Фармакокинетика тора-семида, не имеющего столь существенного, как фуросемид, сродства к альбумину, практически не нарушается при гипоальбуминемии [7]. Продемонстрировано, что у мышей с генетически детерминированным отсутствием альбумина в сыворотке крови почечный клиренс фуросемида стремится к нулю, в то время как почечный клиренс тора-семида остается сравнительно сохранным [12]. Замена фуросемида тора-семидом — реальный путь к преодолению резистентности к диуретикам в ситуации, когда ведущей причиной ее развития является снижение концентрации альбумина в сыворотке крови.

Гипоальбуминемия как причина резистентности к диуретикам:

- требует увеличения их дозы и парентерального применения;
- необходима осторожность в связи с риском провокации резкого нарастания гиповолемии, вплоть до шока (при нефротическом синдроме крайне опасен нефротический криз);
- инфузии альбумина зачастую малоэффективны (особенно при «большой» протеинурии), предпочтительны бессолевые растворы альбумина, далеко не всегда доступные;
- тора-семид с точки зрения фармакокинетических свойств может иметь преимущества перед фуросемидом.

Другая реальная причина резистентности к диуретикам, приводящая, в частности, к уменьшению диуретического эффекта фуросемида —

снижение фильтрационной функции почек [18]. Значительная часть фуросемида фильтруется в первичную мочу, таким образом, действуя на клетки-мишени с апикального полюса. Соответственно, если почечные клубочки замещены фиброзной тканью, масса действующих нефронов снижена, а скорость клубочковой фильтрации уменьшена, диуретическое действие фуросемида закономерно снижается. В отличие от фуросемида, торасемид действует на эпителиоциты толстого (восходящего) сегмента петли Генле во многом с базолатерального полюса, что и предопределяет заметно меньшее снижение его эффективности при хронической болезни почек III и последующих стадий. Известно, что торасемид сохраняет способность увеличивать количество отделяемой мочи и экскрецию натрия даже у пациентов, степень ухудшения функции почек которых близка или соответствует терминальной почечной недостаточности. При хронической болезни почек III–V стадий (скорость клубочковой фильтрации – от 1,1 до 63,7 мл/мин) однократный и длительный прием торасемида обуславливает значительное увеличение натрийуреза и диуреза. Диуретические и натрийуретические свойства торасемида сохранялись и у больных, находящихся на программном гемодиализе с остаточным диурезом >300 мл/сут [3]. При скорости клубочковой фильтрации, не превышающей 30 мл/мин, торасемид вызывает достоверное увеличение натрийуреза (с 154 ± 30 до 232 ± 59 ммоль/сут, $p < 0,01$) и экскреции хлорид-иона (с 128 ± 21 до 233 ± 84 ммоль/сут, $p < 0,01$) [8]. Установлено, что фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек [9]. Сохранение эффективности торасемида при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации позволяет использовать его у данной категории пациентов не только как диуретик, но и для контроля свойственных им натрий-объем-зависимых механизмов становления артериальной гипертензии, а также для предупреждения нежелательного нарастания сыровоточного уровня калия, возможного, если данные пациенты получают также ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II.

Ухудшение фильтрационной функции почек как фактор, предрасполагающий к формированию резистентности к диуретикам:

- приводит к постепенному исчезновению натрийуретических свойств у тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, значительно уменьшению выраженности их у петлевых диуретиков;
- петлевые диуретики следует применять в больших дозах, торасемид превосходит фуросемид

по эффективности – различие между ними становится заметнее по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Понятно, что резистентность к диуретикам может быть обусловлена тяжестью иммуновоспалительного повреждения почечной ткани, максимально выраженной при остронефритическом синдроме, для которого характерны распространенные отеки и натрий-объемзависимая артериальная гипертензия [16]. Если формирование остронефритического синдрома при хроническом гломерулонефрите отражает его обострение, то на преодоление резистентности к диуретикам приходится рассчитывать, как правило, только при применении патогенетической терапии. Необходимо иметь также в виду, что одним из ведущих механизмов формирования резистентности к диуретикам при нефротическом синдроме является истощение экспрессии в эпителиоцитах нефрона цГМФ – универсального вторичного мессенджера для представителей семейства натрийуретических пептидов, приводящее к значительному уменьшению или даже утрате эффектов этих гормонов [21]. Нарушения внутривисочечной гемодинамики, тромбозы на микроциркуляторном уровне и в магистральных почечных венах также предрасполагают к уменьшению выраженности ответа диуреза и натрийуреза на петлевые диуретики – именно поэтому при различных вариантах отечного синдрома, особенно нефротическом, гепарины, в том числе низкомолекулярные, нередко оказываются эффективными с точки зрения стимуляции натрийуреза [4]. Резистентный к диуретикам асцит характерен для карциноматоза брюшины, но еще в большей степени – для тромбоза воротной или печеночных (болезнь или синдром Бадда–Киари) вен, выявляемого с помощью ультразвуковой доплерографии и, с большей точностью, при компьютерной томографии.

Нарастание отеков, создающее впечатление о резистентности к диуретикам, может быть спровоцировано лекарственными препаратами, часть из которых (например, нестероидные противовоспалительные препараты) обладают явным антинатрийуретическим действием. Некоторые препараты, например, дигидропиридиновые антагонисты кальция, не обуславливают дальнейшей задержки натрия и воды, но, индуцируя дисбаланс между периферическим артериальным и венозным тоном, также способствуют визуальному увеличению отеков. Отеки лодыжек – одна из самых частых причин самостоятельно отмены антагонистов кальция пациентами. Тем не менее установлено, что фелодипин индуцирует отеки лодыжек реже и в меньшей степени, чем нифедипин или амлодипин [6].

Резистентность к диуретикам всегда существенно затрудняет лечение и нередко приводит

к ухудшению прогноза больных. Очевидно, что решение этой проблемы требует мультидисциплинарного подхода — только замена диуретика и/или увеличение его дозы зачастую оказываются малоэффективными. При обследовании подобных пациентов необходимо целенаправленно уточнять детали анамнеза, в том числе медикаментозного, выявляя и по возможности полностью устраняя факторы, способствующие их нарастанию.

Литература

1. *Al-Sheikh A.A.K., van der Heuvel J.J.M.W., Koenderink J.B., Russel F.G.M.* Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 // *Br. J. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 155. — P. 1066–1075.
2. *Bleich M., Greger R.* Mechanism of action of diuretics // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, suppl. 59. — P. S11–S15.
3. *Boesken W.H., Kult J.* High-dose torasemide, given once daily intravenously for one week, in patients with advanced chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* — 1997. — Vol. 48, N 1. — P. 22–28.
4. *Bramham K., Hunt B.J., Goldsmith D.* Thrombophilia of nephrotic syndrome in adults // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2009. — Vol. 7, N 6. — P. 368–372.
5. *Chui M.A., Deer M., Bennett S.J. et al.* Association between adherence to diuretic therapy and health care utilization in patients with heart failure // *Pharmacotherapy.* — 2003. — Vol. 23, N 3. — P. 326–332.
6. *Dougall H.T., McLay J.* A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists // *Drug Saf.* — 1996. — Vol. 15, N 2. — P. 91–106.
7. *Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N.* Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy // *Drugs.* — 1995. — Vol. 49, N 1. — P. 121–142.
8. *Fliser D., Schröter M., Neubeck M. et al.* Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 46, N 2. — P. 482–488.
9. *Gehr T.W., Rudy D.W., Matzke G.R. et al.* The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 56, N 1. — P. 31–38.
10. *Greenberg A.* Diuretic complications // *Am. J. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 319, N 1. — P. 10–24.
11. *Hunter D.J., York M., Chaisson C.E. et al.* Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, N 7. — P. 1341–1345.
12. *Kim E.J., Lee M.G.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous trasemide in mutant Nagase albuminemic rats // *Biopharm. Drug Dispos.* — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 27–35.
13. *Lyseng-Williamson K.A.* Torasemide prolonged release // *Drugs.* — 2009. — Vol. 69, N 10. — P. 1363–1372.
14. *MacFadyen R.J., Gorski J.C., Brater D.C., Struthers A.D.* Furosemide responsiveness, non-adherence and resistance during the chronic treatment of heart failure: a longitudinal study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 57, N 5. — P. 622–631.
15. *Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B.* Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life // *Eur. J. Heart Fail.* — 2003. — Vol. 5, N 6. — P. 793–801.
16. *Orth S.R., Ritz E.* The nephritic syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1202–1211.
17. *Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Thiebaud P. et al.* Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy // *BMC Fam. Pract.* — 2008. — Vol. 9. — P. 61.
18. *Suki W.N.* Use of diuretics in chronic renal failure // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, suppl. 59. — P. S33–S35.
19. *Taniguchi A., Kamatani N.* Control of renal uric acid excretion and gout // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 20, N 2. — P. 192–197.
20. *Tesar V., Zima T., Kalousova M.* Pathobiochemistry of nephrotic syndrome // *Adv. Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 37. — P. 173–218.
21. *Valentin J.P., Qiu C., Muldowney W.P. et al.* Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, N 4. — P. 1302–1312.

Т.Е. Морозова

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

Е.М. Шилов

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.В. Белобородова

аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Цель. Оптимизация фармакотерапии больных метаболическим синдром (МС) и хронической болезнью почек (ХБП) на основе оценки нефропротективных свойств антигипертензивных лекарственных средств (ЛС) различных классов.

Материал и методы. У 81 больного (38 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст – $53,4 \pm 11,6$ года) с наличием МС (по классификации The International Diabetes Federation, 2005), нормальным уровнем креатинина сыворотки крови (0,7–1,4 мг/дл) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин/1,73 м² оценивали маркеры нарушения функции почек – СКФ по формуле Кокрофта–Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа и микроальбуминурию. Также проводилась оценка нефропротективных и кардиогемодинамических свойств антигипертензивных препаратов 4 классов: ИАПФ зофеноприла, БРА лозартана, БАБ небиволола и комбинированного препарата, состоящего из ИАПФ лизиноприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТЗ).

Результаты. Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности у 19 (23,5%) больных имела место гиперфильтрация (СКФ >110 мл/мин/1,73 м²), а у 38 (46,9%) – гипофильтрация (СКФ <90 мл/мин/1,73 м²). При анализе распределения значений СКФ в разных возрастных группах была выявлена прямая взаимосвязь возраста пациентов с прогрессированием поражения почек. Плазменная концентрация эндотелина-1 нарастала по мере увеличения исходного уровня АД. Зофеноприл, лозартан, небиволол и лизиноприл + ГХТЗ у больных МС и ХБП I–II ст. способствуют снижению СКФ при исходной гиперфильтрации и повышению СКФ при исходной гипофильтрации, а также

снижению уровня МАУ и уменьшению активности маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1.

Заключение. Нарушения фильтрационной функции почек в виде гипер- и гипофильтрации выявляются у $2/3$ больных; для их коррекции могут быть использованы антигипертензивные препараты.

Ключевые слова: метаболический синдром, хроническая болезнь почек, антигипертензивные препараты, нефропротекция, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия

Aim. Optimization of pharmacotherapy of patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease according to the nephroprotective properties of antihypertensive drugs.

Methods. 81 patients (38 male, 43 female, age 29–79 years, mean age $53,4 \pm 11,6$ years) with metabolic syndrome and normal kidney function were included into the study. In all patients estimated glomerular filtration rate (eGFR) according to the Cockcroft–Gault formula and microalbuminuria were determined. Antihypertensive and nephroprotective efficacy of zofenopril, losartan, nebivolol and fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide were assessed.

Results. 57 (70,4%) patients with metabolic syndrome had renal function deterioration: 19 (23,5%) – hyperfiltration (eGFR >110 ml/min/ $1,73$ m²), 38 (46,9%) – hypofiltration (eGFR <90 ml/min/ $1,73$ m²). Progression of chronic kidney disease was connected with increasing age. Endothelin-1 concentration increased according to blood pressure rise. Zofenopril, losartan, nebivolol and fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide demonstrated antihypertensive and nephroprotective effect in metabolic syndrome.

Conclusion. Changes in eGFR can be found up to $2/3$ patients with metabolic syndrome and can be corrected by antihypertensive drugs.

Key words: metabolic syndrome, chronic kidney disease, antihypertensive drugs, nephroprotection, glomerular filtration rate, microalbuminuria

Введение

Проблема метаболического синдрома (МС) давно привлекает внимание клиницистов всего мира. Еще академик АМН СССР Е.М. Тареев в 1948 г., задолго до появления в клинической практике понятия «метаболический синдром», писал: «Представление о гипертонике особенно часто ассоциируется с ожирелым гиперстеником с возможным нарушением белкового обмена, засорением крови продуктами неполного метаморфоза – холестерина, мочевой кислотой» [2]. За последние годы значительно расширились наши представления о многообразии клинических проявлений МС [6, 7], в частности доказана тесная ассоциация МС и хронической болезни почек (ХБП) [3, 9, 15], еще более усугубляющая негативный прогноз [12, 16].

В настоящее время традиционно сохраняется представление о редкости хронических заболеваний почек, особенно в сопоставлении с болезнями сердечно-сосудистой системы. Однако, по данным регистра NHANES, распространенность ХБП продолжает нарастать [11] и в настоящее время приобретает характер эпидемии [5, 8]. В то же время продолжительное отсутствие выраженных клинических проявлений, частая неадекватная интерпретация данных анализов крови и мочи приводит к тому, что хронические нефропатии нередко выявляются лишь на этапе стойкого ухудшения функции почек, когда возможности лечения ограничены методами заместительной

почечной терапии. В связи с этим в 2002 г. Ассоциацией нефрологов был принята концепция ХБП, включающая любое поражение почек, маркером стадийности которого служит скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. Оценка уровня СКФ с использованием специализированных расчетных формул, которые в качестве основной переменной используют величину сывороточной концентрации креатинина и некоторые антропометрические параметры, является простой методикой ранней диагностики ХБП, доступной не только нефрологам в специализированных стационарах, но и поликлиническим врачам различных специальностей – терапевтам, кардиологам, эндокринологам и др. [14].

Чрезвычайно актуальным является и вопрос оптимизации фармакотерапии у больных с сочетанием МС и ХБП. В силу того, что больные МС в связи с частым наличием у них артериальной гипертонии принимают антигипертензивные лекарственные средства различных классов, важно выбирать те лекарственные средства, которые не только не оказывают негативного влияния на функцию почек, но и обладают нефропротективными свойствами.

В связи с этим целью нашего исследования явилась оптимизация фармакотерапии больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек на основе оценки нефропротективных свойств антигипертензивных ЛС различных классов.

Материал и методы

В исследование был включен 81 больной (38 мужчин, 43 женщины) в возрасте от 29 до 79 лет (средний возраст – $53,4 \pm 11,6$ года) с наличием МС (по классификации The International Diabetes Federation, 2005 г.), нормальным уровнем креатинина сыворотки крови ($0,7-1,4$ мг/дл) и СКФ >60 мл/мин/1,73 м². Все 5 критериев МС имели 14 (17,3%) больных, 4 критерия – 27 (33,3%) больных, 3 критерия – 40 (49,4%) больных. У 21 (25,9%) больного было высокое нормальное АД, у 34 (42,0%) больных – АГ I степени, у 26 (32,1%) больных – АГ II степени.

В исследование не включались больные с симптоматическими формами АГ, острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, реваскуляризацией миокарда в течение последних 6 мес, с хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК, с нарушениями ритма сердца, требующими постоянной антиаритмической терапии, с тяжелыми нарушениями функции печени, почек, с СД типа 2, женщины детородного возраста, не использующие надежных средств контрацепции (внутриматочная спираль), беременные и кормящие, лица, имеющие противопоказания к назначению ингибиторов АПФ (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА), БАБ.

Регулярную антигипертензивную терапию получали 72 (88,9%) больных, из них 44 (54,3%) – ИАПФ, 15 (18,5%) – БРА, 50 (61,7%) – БАБ, 20 (24,7%) – антагонисты кальциевых каналов, 34 (41,9%) – диуретики и 2 (2,5%) – препараты центрального действия (моксонидин). Гиполипидемическую терапию на момент начала исследования получал 21 (26,9%) больной, из них 19 (23,5%) – статины и 2 (2,5%) – фибраты.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов.

Основные клинические и лабораторные характеристики больных представлены в табл. 1.

Всем больным перед включением в исследование отменяли предшествующую терапию и после проведения «отмывочного» периода в 7–10 дней больных произвольным образом распределяли в одну из 4 групп: больные 1-й группы ($n=21$) получали ИАПФ зофеноприл («Зокардис», Berlin-Chemie Ag/Menarini Group, Германия); 2-й группы ($n=20$) – БРА лозартан («Презартан», Irsa Laboratories Limited, Индия); 3-й группы ($n=22$) – БАБ небиволол («Небилет», Berlin-Chemie Ag/Menarini Group, Германия); 4-й группы ($n=18$) – комбинированный препарат, состоящий из ИАПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ) («Лизоретик», Irsa Laboratories Limited, Индия).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных метаболическим синдромом

Показатель	Результат
Пол, абс. (%) муж/жен	38 (46,9)/ 43 (53,1)
Возраст, годы ($M \pm m$)	$53,4 \pm 11,6$
Критерии МС, абс. (%)	
5 критериев:	14 (17,3)
4 критерия:	26 (32,0)
3 критерия:	41 (50,7)
Высокое нормальное АД, абс. (%)	21 (25,9)
АГ, абс. (%):	
I степени	34 (42,0)
II степени	26 (32,1)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² ($M \pm m$)	$33,5 \pm 5,5$
Курение, абс. (%)	29 (37,2)
Дислипидемия, абс. (%)	
2а тип	22 (27,2)
2б тип	44 (54,3)
4 тип	4 (4,9)
Креатинин, мг/дл ($M \pm m$)	$1,0 \pm 0,2$
Средняя СКФ, мл/мин 1,73 м ² ($M \pm m$)	$91,8 \pm 25,9$
Нормофльтрация (СКФ=90–110 мл/мин/1,73 м ²), абс. (%)	24 (29,6)
Гиперфльтрация (СКФ >110 мл/мин/1,73 м ²), абс. (%)	19 (23,5)
Гипофльтрация (СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²), абс. (%)	38 (46,9)
Общий сердечно-сосудистый риск, абс. (%)	
высокий	22 (27,2)
очень высокий	59 (72,8)

Группы были сравнимо одинаковы по основным клинико-демографическим показателям.

Начальные дозы препаратов составляли 15–30 мг в сут для зофеноприла, 25 мг в сут для лозартана, 2,5 мг в сут для небиволола; 10 мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ для лизоретика. В течение 1-го месяца лечения при недостижении целевых значений АД (<130/80 мм рт. ст.) проводилась титрация доз до терапевтически эффективных: 60, 100, 7,5 и 20+12,5 мг в сут соответственно. Средние суточные дозы препаратов составили $31,4 \pm 16,2$ мг зофеноприла, $45,7 \pm 13,1$ мг лозартана, $5,2 \pm 2,0$ мг небиволола и $19,3 \pm 2,6$ мг лизиноприла + 12,5 мг ГХТ. Терапию сопутствующих заболеваний все пациенты продолжали в прежнем объеме.

Длительность наблюдения составила 12 нед.

Программа клинического наблюдения включала анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценку качества жизни с помощью стандартизированной анкеты «Качество жизни у больных гипертонической болезнью», адаптированной с GQI (The Goeteborg quality of life Instrument), и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) «Термометр здоровья».

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисных измерений АД и суточного мониторирования АД (СМАД) с помощью неинвазивного регистратора BR-102 (Schiller, Швейцария) в течение 24 ч. Также всем больным проводили регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой состояния систолической и диастолической функций и расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Лабораторные исследования включали определение общего холестерина (ХС), ТГ, ХС-ЛПВП, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, креатинина сыворотки крови, гликемии натощак и пероральный тест толерантности к глюкозе. Уровень активности эндотелина-1 определяли методом иммуноферментного анализа на диагностическом наборе Endothelin (1-21), Biomedica Gruppe.

В качестве маркеров нарушения функции почек оценивали СКФ и МАУ. Для расчета СКФ использовали формулу Кокрофта-Голта с приведением на стандартную поверхность тела по формуле Дюбуа (рекомендации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002). СКФ >110 мл/мин/1,73 м² расценивалась как гиперфилтрация; от 90 до 110 мл/мин/1,73 м² — нормофилтрация; <90 мл/мин/1,73 м² — гипофилтрация [K/DOQI, 2002]. МАУ определяли методом иммунотурбидиметрии в разовой утренней порции мочи.

На всех визитах проводили оценку переносимости терапии и регистрировали побочные эффекты.

Результаты исследований были обработаны с помощью пакета программ «SPSS 11.5 for Windows». Данные представлены в виде средней (*M*), стандартной ошибки средней в 95% доверительном интервале (*σ*), а также в виде медианы (*Me*) и

диапазона верхнего и нижнего квартиля с учетом непараметрического характера распределения. Достоверными считались различия при *p*<0,05.

Результаты и обсуждение

Состояние функции почек, показатели кардиогемодинамики и уровень эндотелина-1 у больных метаболическим синдромом

Нарушения функции почек выявлены у 57 (70,4%) больных МС, в частности у 19 (23,5%) больных имела место гиперфилтрация (СКФ >110 мл/мин/1,73 м²), а у 38 (46,9%) — гипофилтрация (СКФ <90 мл/мин/1,73 м²). При анализе распределения значений СКФ в разных возрастных группах была выявлена прямая взаимосвязь возраста пациентов с прогрессированием поражения почек. Так, в группе пациентов старше 60 лет количество пациентов с гипофилтрацией составило 92,4%, в то время как в группе пациентов моложе 60 лет преобладали пациенты с нормо- и гиперфилтрацией — 41,8 и 32,7% соответственно (табл. 2).

Учитывая тот факт, что в настоящее время доказано негативное влияние на прогноз МАУ <30 мг/дл [10, 13], мы оценивали у обследованных больных любое количество альбумина в моче. Уровень МАУ у обследованных больных >30 мг/дл, что согласно современным рекомендациям считается диагностически значимым, был выявлен у 12,3% больных. Средние значения МАУ у больных МС составили 8,0 (4,8; 11,9).

Сопоставление характера нарушений СКФ и уровня МАУ показало нарастание последней по мере ухудшения функции почек, т.е. от стадии гиперфилтрации (6,8 (3,6; 12,0)) к стадии гипофилтрации (8,8 (4,9; 12,5)), однако не достигшее статистической значимости.

Уровень эндотелина-1 (*n*=42) составил 0,3 (0,2; 0,9) фмоль/л (нормальные значения эндотелина-1 — <0,26 фмоль/л) и нарастал по мере увеличения

Таблица 2. Функциональное состояние почек у больных метаболическим синдромом

Параметры	Результаты		
	в целом по группе (<i>n</i> =81)	моложе 60 лет (<i>n</i> =55)	старше 60 лет (<i>n</i> =26)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	91,8±25,9	101,2±24,7	72,0±14,8
Количество больных с: нормофилтрацией, абс. (%)	24 (29,6)	23 (41,8)	1 (3,8)
гиперфилтрацией, абс. (%)	19 (23,5)	18 (32,7)	1 (3,8)
гипофилтрацией, абс. (%)	38 (46,9)	14 (25,5)	24 (92,4)
МАУ, мг/дл (<i>Me</i> (25, 75 процентиль))	8,0 (4,8; 11,9)	6,9 (3,7; 10,2)	9,2 (4,6; 16,0)
Количество больных с:			
МАУ >30 мг/дл, абс. (%)	10 (12,3)	5 (10,0)	5 (19,2)
МАУ <30 мг/дл, абс. (%)	71 (87,7)	50 (90,9)	21 (80,8)
Количество больных с ХБП:			
1 ст., абс. (%)	19 (23,5)	18 (32,7)	1 (3,8)
2 ст., абс. (%)	38 (46,9)	14 (25,5)	24 (92,4)

исходного уровня АД: у больных с высоким нормальным АД эндотелин-1 был 0,2 (0,1; 1,2) фмоль/л, с АГ I ст. — 0,3 (0,2; 0,7) фмоль/л, с АГ II ст. — 0,5 (0,2; 1,0) фмоль/л. У больных с гипер- и гипоперфильтрацией этот показатель достоверно не различался — 0,4 (0,2; 0,9) и 0,5 (0,4; 0,9) фмоль/л соответственно.

Нарушения углеводного обмена имели место у 48,8% больных, из них у 6 (7,4%) отмечалась гипергликемия натощак, у 26 (32,1%) — нарушение толерантности к глюкозе, у 7 (8,7%) — гипергликемия натощак сочеталась с нарушением толерантности к глюкозе. Нарушения липидного обмена выявлены у 86,5% больных МС, в частности дислипидемия типа 2а у 22 (27,2%), типа 2б у 44 (54,3%), типа 4 у 4 (4,9%) больных.

По данным СМАД среднесуточное САД составило 134,5±13,8 мм рт. ст., ДАД — 83,4±9,0 мм рт. ст., среднесуточная ЧСС — 74,6±9,4 уд. в мин. У большинства пациентов индекс времени гипертонической нагрузки превышал нормальные показатели во всех временных промежутках, также отмечалось увеличение средней скорости утреннего подъема АД до 17,6 мм рт. ст./ч для САД и до 15,7 мм рт. ст./ч для ДАД (в норме <10 мм рт. ст./ч). Нарушения суточного профиля АД были выявлены у 60,5% больных: в виде повышения АД в ночные часы (night-peaker) у 15 (18,5%) больных, в виде недостаточного ночного снижения АД (non-dipper) — у 31 (38,3%), избыточного снижения АД в ночные часы (over-dipper) — у 3 (3,7%).

По данным ЭХО-КГ показатели систолической функции миокарда ЛЖ, в частности фракции выброса, были в пределах нормальных значений у всех больных. Признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ >125 г/м² у мужчин и >110 г/м² у женщин) были у 24 (30,6%) больных, диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (отношение E/A <1) — у 37 (46,8%) больных, при этом показатель E/A в среднем составил 0,9±0,2.

Анализ показателей качества жизни больных по опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» и ВАШ «Термометр здоровья» показал, что суммарный балл составил 30,6±8,1, оценка общего самочувствия — 67,0±15,9 мм и оценка самочувствия, связанного с наличием АГ, — 67,4±17,3 мм. Преобладали жалобы на повышенную утомляемость — 75 (92,6%) больных, дневную сонливость — 75 (92,6%) больных и головную боль — 73 (90,1%) больных.

Корреляционный анализ выявил прямую связь количества критериев МС и уровня креатинина в сыворотке крови ($r=0,210$; $p=0,010$); СКФ и ИМТ ($r=0,401$; $p=0,0001$), окружностью талии (ОТ) ($r=0,364$; $p=0,001$); обратную связь — между СКФ и возрастом больных ($r=-0,733$; $p=0,0001$), длительностью АГ ($r=-0,485$; $p=0,0001$). Кроме того, при проведении многофакторного линейного регрес-

сионного анализа было показано, что независимо от возраста больных наличие основного критерия МС, а именно увеличения ОТ, сочеталось с поражением почек.

Таким образом, проведенные клинико-инструментальные и лабораторные исследования показали, что у больных МС с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови в $2/3$ случаев имеет место нарушение фильтрационной функции почек в виде гипер- или гипоперфильтрации (22,2 и 48,2% соответственно), причем гиперфильтрация предшествует развитию МАУ, что согласуется с данными других исследователей [3, 9, 15]. Значимых различий по гемодинамическим, морфофункциональным и лабораторным показателям между группами больных МС с нормальной функцией почек и наличием ХБП I или II стадии выявлено не было. В то же время тот факт, что у большинства больных МС с нормальным уровнем креатинина имеют место начальные нарушения функции почек, при выборе ЛС требует учитывать их возможное влияние на состояние почек.

Влияние антигипертензивных препаратов на маркеры поражения почек и уровень эндотелина-1 у больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек I–II ст.

В результате терапии зофеноприлом, лозартаном, небивололом и лизиноприлом+ГХТ в целом по группам отмечены статистически не значимые колебания уровня СКФ, однако индивидуальный анализ у больных с различной степенью ХБП показал, что при наличии исходной гиперфильтрации во всех группах отмечено снижение СКФ, а при наличии гипоперфильтрации — достоверное увеличение СКФ при приеме зофеноприла, небиволола и лизиноприла+ГХТ (табл. 3).

Отмечено снижение средних значений МАУ, достигающее статистической значимости в группе больных, принимавших лизиноприл+ГХТ. Преимущество водорастворимого ИАПФ лизиноприла перед жирорастворимыми ИАПФ и БАБ небивололом по выраженности влияния на МАУ и по скорости наступления эффекта было доказано также другими исследователями [1].

Динамику уровня эндотелина-1 оценивали у пациентов, принимающих зофеноприл или небиволол ($n=42$): уровень эндотелина-1 снизился с 0,3 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 0,5) фмоль/л в группе зофеноприла ($p=0,142$) и с 0,4 (0,2; 0,9) до 0,2 (0,1; 1,4) фмоль/л в группе небиволола ($p=0,008$).

В целом антигипертензивная терапия оказывает благоприятное влияние на функциональное состояние почек, выраженность которого больше у больных с исходно более высоким АД (табл. 4).

Таблица 3. Влияние антигипертензивных лекарственных средств на скорость клубочковой фильтрации у больных метаболическим синдромом с разной стадией нарушения функции почек

Препараты	Величина СКФ, мл/мин/1,73 м ²			
	ХБП I ст. (гиперфилтрация)		ХБП II ст. (гипофилтрация)	
	до лечения	12 нед	до лечения	12 нед
Зофеноприл (n=21)	122,3±6,7	114,4±7,5	73,7±9,3	76,9±12,7
Δ%	-6,5		4,2	
p	0,04		0,01	
Лозартан (n=20)	121,3±1,0	118,0±5,5	72,6±12,6	68,4±13,2
Δ%	-2,7		-5,7	
p	0,66		0,05	
Небиволол (n=22)	127,5±26,4	115,5±13,8	65,1±5,9	82,4±11,9
Δ%	-9,8		21,1	
p	0,05		0,03	
Лизиноприл + ГХТ (n=18)	144,0±15,9	125,3±14,7	69,3±11,4	78,5±22,9
Δ%	-13,0		11,8	
p	0,02		0,02	

Таблица 4. Влияние антигипертензивной терапии на показатели функции почек у больных метаболическим синдромом и ХБП I–II ст. в зависимости от исходного уровня АД

Показатели	Уровень АД					
	Высокое норм. АД (n=21)		АГ I степени (n=34)		АГ II степени (n=26)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СКФ, ср. знач., мл/мин/ 1,73 м ²	91,2±24,5	92,3±27,0	90,4±22,5	91,6±20,1	95,6±31,1	99,4±25,3
p	0,90		0,39		0,38	
Гиперфилтрация	(n=5) 124,7±18,8	122,3±8,5	(n=8) 122,7±16,2	119,4±11,6	(n=6) 138,9±30,9	120,5±24,0
p	0,47		0,50		0,08	
Гипофилтрация	(n=10) 69,2±9,2	72,6±23,4	(n=18) 74,2±11,1	77,7±11,2	(n=10) 69,3±10,1	79,1±12,4
p	0,86		0,11		0,11	
МАУ ср. знач., мг/дл	7,8 (4,8; 13,4)	5,3 (3,4; 12,9)	8,4 (4,4;10,6)	3,5 (3,5; 6,4)	7,0 (3,7;10,2)	4,1 (2,4; 8,5)
p	0,53		0,01		0,15	
МАУ >30 мг/дл			29,5 (29,5; 41,1)	3,5 (1,5; 4,3)	66,5 (66,5; 96,9)	5,5 (5,5; 8,4)
p			0,21		0,11	
МАУ <30 мг/дл	7,2 (4,8; 12,6)	5,1 (3,4; 9,8)	6,9 (4,3; 9,8)	3,5 (3,5; 6,4)	6,2 (3,7; 9,2)	4,1 (2,5; 8,0)
p	0,60		0,04		0,25	
Эндотелин-1, фмоль/л	0,2 (0,1; 1,2)	0,1 (0,1; 0,2)	0,3 (0,2; 0,7)	0,2 (0,1; 0,5)	0,5 (0,2; 1,0)	0,2 (0,2; 0,9)
p	0,32		0,50		0,12	
САД, мм рт. ст.	123,5±5,2	120,8±4,1	135,9±9,8	123,2±7,5	155,8±7,2	130,0±6,9
p	0,04		0,01		0,01	
ДАД, мм рт. ст.	81,5±3,7	80,0±3,2	83,8±8,6	81,1±5,3	94,7±8,8	81,8±4,8
p	0,08		0,04		0,01	
ЧСС, уд. в мин	75,6±10,7	74,4±8,9	73,9±8,7	74,7±7,6	75,1±10,0	71,5±9,0
p	0,31		0,55		0,07	

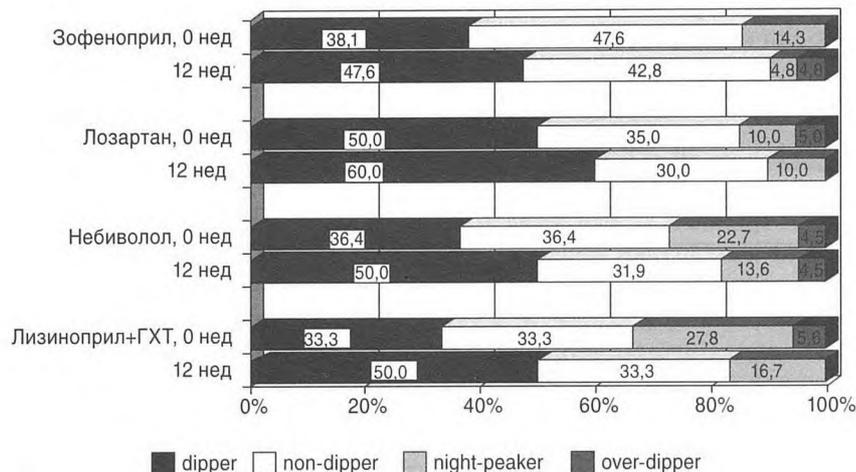


Рис. 1. Влияние антигипертензивных лекарственных средств на суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом

Влияние антигипертензивных препаратов на кардиогемодинамику, углеводный и липидный обмен и качество жизни больных метаболическим синдромом и хронической болезнью почек

По данным офисного измерения целевые значения АД (ниже 130/80 мм рт. ст.) были достигнуты у 15 (71,4%) больных в группе зофеноприла, у 14 (70,0%) – в группе лозартана, у 16 (72,7%) – в группе небиволола и 14 (77,8%) в группе лизиноприла+ГХТ.

По результатам СМАД на фоне терапии зофеноприлом отмечено снижение среднесуточных значений САД с $132,0 \pm 13,3$ до $125,6 \pm 12,3$ мм рт. ст. ($p=0,002$) и ДАД с $81,0 \pm 7,5$ до $79,0 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p=0,007$); на фоне терапии лозартаном – САД с $134,9 \pm 14,0$ до $126,4 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p=0,001$) и ДАД с $83,9 \pm 7,5$ до $79,3 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p=0,012$); на фоне терапии небивололом – САД с $136,2 \pm 13,9$ до $130,9 \pm 13,3$ мм рт. ст. ($p=0,006$) и ДАД с $85,9 \pm 10,8$ до $80,9 \pm 7,9$ мм рт. ст. ($p=0,006$); на фоне терапии комбинированным препаратом – САД с $140,5 \pm 15,0$ до $120,3 \pm 14,3$ мм рт. ст. ($p=0,002$) и ДАД с $85,5 \pm 8,5$ до $74,7 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p=0,002$). Достоверное снижение среднесуточных значений ЧСС отмечено в группе пациентов, принимавших небиволол – с $77,1 \pm 9,4$ до $71,3 \pm 8,3$ уд./мин ($p=0,002$). Также по данным СМАД все препараты приводили к улучшению суточного профиля АД (рис. 1).

В целом у больных, достигших целевого уровня АД, было более выражено влияние антигипертензивной терапии на маркеры функции почек независимо от препарата. Индивидуальный анализ показал, что наибольшая коррекция СКФ была в группе небиволола. У больных, не достигших целевых значений АД, небиволол также улучшал показатели СКФ и эндотелин-1.

По данным ЭХО-КГ во всех группах отмечено уменьшение выраженности диастолической дисфункции ЛЖ – увеличение E/A с $0,9 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,3$ в группе зофеноприла ($p=0,025$), с $0,8 \pm 0,2$ до $0,9 \pm 0,3$ в группе лозартана ($p=0,050$), с $1,1 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,3$ в группе небиволола ($p=0,075$), с $0,9 \pm 0,2$ до $1,0 \pm 0,3$ в группе комбинированного препарата ($p=0,055$).

Из лабораторных показателей следует отметить снижение уровня глюкозы сыворотки крови в условиях глюкозотолерантного теста через 2 ч после приема 75 г глюкозы на фоне терапии небивололом (с $7,1$ (5,2; 8,7) до $5,6$ (4,9; 6,4) ммоль/л, $p=0,005$). Достоверное снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак (с $5,3$ (4,8; 5,8) до $5,0$ (4,6; 5,7) ммоль/л, $p=0,064$) отмечено на фоне терапии зофеноприлом. Другой значимой динамики лабораторных показателей не было.

Кардиогемодинамические и нефропротективные эффекты антигипертензивных ЛС сочетались с достоверным сравнимо одинаковым улучшением показателей, отражающих качество жизни больных (табл. 5).

Переносимость терапии была хорошей, случаев нежелательных лекарственных реакций не было. Все включенные пациенты завершили исследование в соответствии с протоколом.

Таким образом, нарушения фильтрационной функции почек в виде гипер- и гипоперфузии выявлены у $2/3$ больных с различными проявлениями МС, при этом диагностический уровень МАУ (>30 мг/дл) был выявлен только у 12,3% больных. Повышение маркера эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 имело место у 47,6% обследованных больных. Степень нарушения СКФ прогрессирует по мере увеличения выраженности компонентов МС.

Таблица 5. Динамика показателей качества жизни у больных МС на фоне терапии

Показатель	Зофеноприл (n=21)		Лозартан (n=20)		Небиволол (n=22)		Лизиноприл + ГХТ (n=18)	
	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед	0 нед	12 нед
Суммарный балл по опроснику	30,2±6,8	24,9±7,9	30,3±10,8	28,1±10,2	29,5±7,7	27,3±7,3	33,0±6,4	28,5±4,9
<i>p</i>	0,01		0,04		0,02		0,01	
Общее самочувствие (ВАШ), мм	69,1±17,0	74,8±16,4	69,5±16,2	75,3±14,1	64,6±16,4	74,8±12,4	64,3±13,5	71,7±12,5
<i>p</i>	0,09		0,08		0,04		0,10	
Самочувствие в связи с АГ (ВАШ), мм	76,7±14,2	78,3±14,4	71,6±17,7	78,1±15,5	60,9±15,9	70,7±18,5	58,7±15,9	68,7±14,1
<i>p</i>	0,27		0,12		0,04		0,04	

ИАПФ зофеноприл, БРА лозартан, БАБ небиволол и комбинированный препарат, содержащий ИАПФ лизиноприл + ГХТ, у больных МС и ХБП I–II ст., помимо выраженного антигипертензивного и кардипротективного действия, способствуют снижению СКФ при исходной гиперfiltrации и повышению СКФ при исходной гипофильтрации, а также снижению уровня МАУ и уменьшению активности маркера эндотелиальной дисфункции эндотелина-1. Наиболее выраженным корригирующим влиянием на СКФ обладает высокоселективный β-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами небиволол в средней суточной дозе 5,17±1,98 мг.

Литература

1. Еремича Ю.Н., Леонова М.В. Селективная микропротеинурия: связь с другими факторами риска у больных артериальной гипертензией // Леч. дело. – 2007. – № 2. – С. 38–42.
2. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. – М.: Медгиз, 1948.
3. Chen J., Muntner P., Hamm L.L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140, N 3. – P. 167–174.
4. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. – National Kidney Foundation, 2002. – P. 1–80.
5. Coresh J., Stevens L., Levey A.S. Chronic kidney disease is common: what do we do next? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 1122–1125.
6. Ervin R.B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006 // National Health Statistics Reports. – 2009. – Vol. 13. – P. 1–8.
7. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, N 11. – P. 2745–2749.
8. Kopyt N.P. Chronic kidney disease: the new silent killer // JAOA. – 2006. – Vol. 106, N 3. – P. 133–136.
9. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 2134–2140.
10. Lieb W., Mayer B., Stritzke J. et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, N 10. – P. 2780–2787.
11. Saydah S., Eberhardt M., Rios-Burrows N. et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in the United States, 1999–2004 // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 1767–1768.
12. Schelling J.R., Sedor J.A. The Metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 2773–2774.
13. Schmieder R.E., Schrader J., Zidek W. et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk. What is the evidence? // Clin. Res. Cardiol. – 2007. – Vol. 96. – P. 247–257.
14. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate // Med. Prog. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.
15. Tanaka H., Shiohira Y., Uezu Y. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 369–374.
16. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, N 6. – P. 1048–1056.

М.С. Афанасьев

к.м.н., научный сотрудник кафедры клинической аллергологии и иммунологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.В. Караулов

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.А. Алешкин

д.б.н., профессор, директор ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

С.С. Афанасьев

д.м.н., профессор, заместитель директора ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

Ю.В. Несвижский

д.м.н., профессор, декан медико-профилактического факультета, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

Е.А. Воропаева

к.б.н., заведующая лабораторией ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора»

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И МИКРООРГАНИЗМОВ БИОТОПОВ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ЖЕНЩИН В ПАТОГЕНЕЗЕ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Цель. Установление роли Toll-like рецепторов (TLR) и микроорганизмов биотопов урогенитального тракта в патогенезе урогенитального хламидиоза.

Материал и методы. Проведено клинко-лабораторное обследование 41 пациентки с острой урогенитальной хламидийной инфекцией; 29 пациенток с хронической урогенитальной хламидийной инфекцией; 30 пациенток, у которых ранее был диагностирован урогенитальный хламидиоз; 32 клинически здоровых женщин-доноров, составивших группу сравнения.

Результаты. Установлено повышение экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 в цервикальном канале и в уретре, зависящее как от хламидий, так и от ассоциатов (возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, и условно-патогенных микроорганизмов) и коррелирующее с тяжестью клинических проявлений. При остром урогенитальном хламидиозе установлено более выраженное нарастание экспрессии TLR-2 и TLR-4 в цервикальном канале и уретре. При хроническом или асимптомном течении урогенитального хламидиоза экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 находится на уровне, существенно меньшем по сравнению с нижней границей нормы.

Заключение. Уровни экспрессии TLR-2 и TLR-4 могут служить критериями оценки выраженности хламидийной инфекции и наличия воспалительного процесса у больных. Низкие уровни TLR-2 и TLR-4 могут указывать на возможность начала хронизации инфекционного процесса.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, Toll-like рецепторы, инфекции, передаваемые половым путем, условно-патогенные микроорганизмы

Aim. Study of Toll-like receptors (TLR) role and microorganisms of biotopes of genitourinary tract in pathogenesis of genitourinary chlamydiasis.

Methods. 41 female patients with acute genitourinary chlamydiasis; 29 – with chronic genitourinary chlamydiasis; 30 with genitourinary chlamydiasis in anamnesis were included into the study; 32 healthy women served as controls. Beyond standard clinical and laboratory investigation, expression of TLR in genitourinary mucous membrane was studied.

Results. Elevation of expression of TLR-2 and TLR-4 genes in cervical canal and urethra, associated with both Chlamydia and other microorganisms (exciters of sexually transmitted infections and opportunistic), correlating with clinical severity, was detected in acute genitourinary chlamydiasis. In chronic and/or asymptomatic genitourinary chlamydiasis TLR-2 and TLR-4 genes expression was lower, than in normal conditions.

Conclusion. TLR-2 and TLR-4 genes expression can be considered as stratification criteria for determination of severity of inflammatory process in genitourinary tract, induced by Chlamydia. Low levels of TLR-2 and TLR-4 expression can indicate the start of chronic phase of Chlamydia infection.

Key words: genitourinary chlamydiasis, Toll-like receptors, sexually transmitted infections, opportunistic microorganisms

Введение

Урогенитальный хламидиоз (УГХ) занимает ведущее место в структуре инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). *Chlamydia trachomatis* – возбудители хламидиоза – являются облигатными внутриклеточными паразитами; на фоне растущей урбанизации, ухудшения социально-демографической и экологической ситуации инфицирование ими приводит к формированию различных осложнений и неблагоприятному влиянию на репродуктивную функцию населения. У 70–80% инфицированных женщин и у более 50% инфицированных мужчин клинические проявления отсутствуют. По клинической картине выделяют 2 формы хламидиоза: свежую (острую, подострую, латентную) и хроническую (в фазе обострения и вне обострения). Предложено и более корректное определение хронического УГХ – «длительно протекающая хламидийная инфекция». В патогенезе УГХ важная роль отводится непосредственному токсическому воздействию возбудителя на инфицированные эпителиальные клетки, повреждению окружающих тканей ферментами и продуктами аутолиза из них, деформации пора-

женных органов с образованием осумкованных очагов, содержащих различные микроорганизмы [5]. Часто хламидийная инфекция сочетается с различными микробными ассоциациями, в том числе возбудителями ИППП [4]. Ключевым звеном в распознавании макроорганизмом патогенов являются образующие рецепторы врожденной иммунной системы – Toll-like рецепторы (TLR), составляющие основу мембранных комплексов и экспрессирующиеся на всех клеточных элементах, участвующие в формировании резистентности (включая колонизационную резистентность слизистых). После взаимодействия патогенов с мембранными TLR формируется типичная воспалительная реакция, определяющая блокирование жизнедеятельности, дезинтеграцию и удаление инфекционного агента [7].

Целью настоящего исследования являлось установление роли TLR и микроорганизмов биотопов урогенитального тракта (УГТ) в патогенезе УГХ.

Материал и методы

Клинико-анамнестическое и лабораторное обследование 228 больных УГХ [1, 2] позволили

отобрать 100 пациенток и 32 клинически здоровых женщин, которые были разбиты на 4 группы [3, 5]. 1-ю группу составила 41 пациентка. Положительные результаты прямой иммунофлуоресценция (ПИФ), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культурального посева подтверждали наличие *Ch. trachomatis* в УГТ. В сыворотке крови данных больных определялись антитела (АТ) иммуноглобулина (Ig)- IgG-Ат в титре 1:50–100. Повторный лабораторный анализ на наличие антител (через 2–3 нед) показал появление IgA-Ат (в титре 1:50 и выше), что свидетельствовало о первичном инфицировании больных и острой стадии инфекционного заболевания. Пациентки отрицали наличие ранее перенесенного хламидиоза. 2-ю группу составляли 29 пациенток. В сыворотке крови определялись стойкие титры IgA-Ат (1:100–1:200) и IgG-Ат (1:100–1:200), концентрация которых не изменялась на протяжении длительного периода. Длительность заболевания составляла от 3 до 5 лет. Положительные результаты ПИФ, культурального посева и ПЦР свидетельствовали о лабораторно подтвержденном рецидиве УГХ. Схожесть клинических проявлений и наличие 2 эпизодов обострения заболевания в течение предшествующих 12 месяцев свидетельствовали о хроническом течении хламидийной инфекции. Рецидивы отмечались с частотой 1 раз в полгода. Все больные неоднократно получали антибактериальную терапию, однако не наблюдалось стойкого клинического и бактериологического положительного эффекта. В 3-ю группу (группа сравнения) вошли 30 пациенток, в анамнезе которых ранее диагностировался УГХ. Отсутствие IgA-Ат и низкие, не меняющиеся во времени титры IgG-Ат (1:50) свидетельствовали о давно перенесенной хламидийной инфекции. Об этом свидетельствовали и IgG-Ат в титрах 1:100–200, уровни которых снижались в течение 12 мес. Маркеры хламидий в УГТ не выявлялись ни одним из использованных методов диагностики в течение 12 месяцев. В 4-ю группу (контрольная, группа сравнения) включили 32 клинически здоровых женщин. Клинико-лабораторное обследование подтвердило отсутствие признаков хламидийной инфекций и ИППП, а также наличия гинекологической патологии. Возраст всех обследованных пациенток варьировал от 20 до 39 лет (средний возраст – 28,1±5,6 года). По возрасту, общему соматическому статусу, репродуктивному состоянию, выраженности клинических проявлений, социальному положению и уровню образования пациентки всех групп были сопоставимы. При $r_s \geq 0,7$ корреляционную связь считали сильной ($0,001 < p < 0,01$); при $0,5 \leq r_s < 0,7$ связь являлась средней ($0,01 < p < 0,05$); при $r_s < 0,5$ связь считали слабой ($p > 0,05$); если $r_s = 0$, линейная связь отсутствует.

Результаты и обсуждение

Обнаружено одновременное поражение хламидийной инвазией цервикального канала (Цк) и уретры (Ур) у 68 человек из общего числа обследованных 1-й и 2-й групп и у 2 человек – отдельное поражение Ур и Цк. В 1-й группе при оценке содержания лейкоцитов (индикатор воспаления) в Цк ($42,8 \pm 6,2$), Ур ($32,4 \pm 4,6$) и влагалище (Вл, $18,2 \pm 2,1$) женщин с хламидийной инфекцией и женщин из групп сравнения выявлены в Цк достоверные различия между 1-й и 4-й ($4,0 \pm 1,52$, $p \leq 0,001$), 2-й ($14,8 \pm 1,4$), 3-й ($8,1 \pm 1,8$) группами ($p \leq 0,01$), 2-й и 4-й группами ($p \leq 0,01$); в Ур – между 1-й и 4-й ($3,3 \pm 1,7$, $p \leq 0,001$), 2-й ($6,7 \pm 1,4$), 3-й ($5,2 \pm 1,9$) группами ($p \leq 0,01$); во Вл – 1-й и 3-й ($8,6 \pm 1,7$), 4-й ($5,1 \pm 2,0$) группами ($p \leq 0,05$). При оценке уровней экспрессии генов TLR-2 в Цк ($57,0 \pm 9,95$ относительных единиц ОЕ), Ур ($37,3 \pm 7,02$ ОЕ) и Вл ($37,72 \pm 2,4$ ОЕ) женщин с хламидийной инфекцией и женщин из групп сравнения выявлены в Цк различия между 1-й и 2-й ($5,71 \pm 1,07$ ОЕ), 3-й ($18,67 \pm 2,39$ ОЕ) и 4-й ($17,02 \pm 2,1$ ОЕ) группами ($p \leq 0,05$), 2-й и 3-й, 4-й группами ($p \leq 0,05$); в Ур – между 1-й и 2-й ($3,45 \pm 1,46$ ОЕ) группами ($p \leq 0,001$), 1-й и 3-й ($13,46 \pm 1,8$ ОЕ), 4-й ($11,9 \pm 1,8$ ОЕ) группами ($p \leq 0,01$), 2-й и 3-й, 4-й группами ($p \leq 0,05$); во Вл различий не выявлено. Оценивая уровни экспрессии генов TLR-4 в Цк ($34,8 \pm 1,72$ ОЕ), Ур ($16,28 \pm 2,82$ ОЕ) и Вл ($16,68 \pm 2,36$ ОЕ) женщин с хламидийной инфекцией и женщин из групп сравнения в Цк различия выявлены между 1-й и 2-й ($8,01 \pm 1,08$ ОЕ), 3-й ($13,5 \pm 0,93$ ОЕ) и 4-й ($13,8 \pm 1,9$ ОЕ) группами ($p \leq 0,05$), 2-й и 3-й, 4-й группами ($p \leq 0,05$); в Ур – между 1-й и 2-й ($2,0 \pm 0,83$ ОЕ) группами ($p \leq 0,001$), 1-й и 3-й ($9,0 \pm 1,98$ ОЕ), 4-й ($7,8 \pm 1,03$ ОЕ) группами ($p \leq 0,05$), 2-й и 3-й, 4-й группами ($p \leq 0,05$); во Вл различий не выявлено. Уровень количества лейкоцитов в Цк и Ур коррелировал с высоким уровнем экспрессии генов TLR-2 при $r > 0,6$. Уровень экспрессии генов TLR-2 в Цк и Ур пациентов 1-й группы в 7–8 раз превышал показатели 2-й группы ($p < 0,01$). Средняя корреляционная зависимость ($r > 0,5$) выявлена между уровнем экспрессии TLR-2 и количеством лейкоцитов во Вл. Экспрессия генов TLR-4 в Цк слабо коррелировала с количеством лейкоцитов ($r > 0,41$), а в Ур и Вл регистрировалась сильная корреляционная связь ($r = 0,65$ и $r = 0,72$ соответственно). Относительно невысокое содержание лейкоцитов (менее 15) в различных отделах УГТ пациентов 2-й группы, наблюдавшееся в 87,2% случаев, свидетельствует, что при воспалении шейки матки/уретры более чем у половины женщин с хроническим течением хламидиоза наблюдается снижение лейкоцитарной реакции, связанное с низким уровнем экспрессии генов TLR-2 и TLR-4: 16,3 ОЕ и 14,47 ОЕ соответственно. При оценке уровней экспрес-

сии TLR-2 и лейкоцитарного ответа в различных отделах УГТ обследованных 3-й и 4-й групп выявлено незначительное повышение количества лейкоцитов в 3-й группе по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Уровни экспрессии TLR-2 в Цк, Ур и Вл обследованных 3-й группы были сопоставимы с 4-й группой.

У 17,1% больных 1-й группы выявлена хламидийная моноинфекция, а у 82,9% – в сочетании с другими возбудителями ИППП. У 34,1% верифицирована *Ureaplasma urealyticum* (одновременно доминировали два биовара Parvo и T-960). Микоплазмы выявлены у 24,3% пациенток. У 4,8% были диагностированы токсоплазмоз и трихомоноз. ВПГ регистрировался в 4,3% случаев. У 31,7% установлено наличие ВПЧ низкой онкогенности (типы 6 и 11) и у 9,8% человек – ВПЧ с ЦМВ или сразу несколько типов ВПЧ (16, 18 и 35) с высокой онкогенной способностью. Наличие УПМ установлено в 1-й группе в Цк у 61,0% пациенток (12 родов микроорганизмов – α -, γ -гемолитические стрептококки, энтерококки, стафилококки, коринобактерии, энтеробактерии, клебсиелла, кишечная палочка, протей, цитробактер, гарднерелла, анаэробы, грибы рода *Candida*; количество не превышало $3,7 \pm 1,56$ lg КОЕ/г), Ур – у 48,8% (7 родов микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер, коринобактерии; количество не превышало $4,2 \pm 0,51$ lg КОЕ/г), во Вл – у 51,2% пациенток (11 родов микроорганизмов – стрептококки, энтерококки, стафилококки, грибы рода *Candida*, кишечная палочка, клебсиелла, энтеробактер, коринобактерии, цитробактер, гарднерелла, анаэробы; количество не превышало $8,1 \pm 0,37$ lg КОЕ/г). Причем у большинства больных наблюдался сочетанный характер инфицирования возбудителями ИППП и УПМ (2–7-компонентные ассоциации патогенов).

У 37,9% больных 2-й группы была выявлена хламидийная моноинфекция, у остальных – сочетанный характер инфицирования различными бактериальными агентами. У 20,7% больных выявлена уреоплазма, у 10,3% больных – микоплазма, у 27,5% – ВПЧ. Частота инфицирования ВПГ составляла 3,4%. УПМ в Цк выявлялись у 37,9% больных (6 родов микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*, кишечная палочка, коринобактерии; количество не превышало $3,80 \pm 0,27$ lg КОЕ/г), Ур – у 62,1% больных (5 родов микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*, кишечная палочка; количество не превышало $2,3 \pm 0,51$ lg КОЕ/г) и во Вл – у 48,3% (5 родов микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*, кишечная палочка; количество не превышало

$4,58 \pm 1,01$ lg КОЕ/г). При микст-инфекциях регистрировались 2–5-компонентные ассоциации инфекционных агентов.

В 3-й группе у 30,0% женщин из УГТ выделялись УПМ в Цк (5 родов микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*, кишечная палочка; количество не превышало $1,36 \pm 0,37$ lg КОЕ/г), из Ур – у 23,3% обследованных (4 рода микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, кишечная палочка; количество не превышало $2,50 \pm 0,83$ lg КОЕ/г), из Вл – у 36,6% женщин (4 рода микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*; количество не превышало $2,5 \pm 1,2$ lg КОЕ/г). Из бактериальных патогенов уреоплазма встречалась у 13,3% человек; ВПЧ определялся у 26,7% больных. Регистрировалось формирование 2–3-компонентных ассоциаций патогенов.

В 4-й группе (контроль – практически здоровые женщины-доноры) ни одним из использованных способов (ПЦР, ИФА) не были выявлены ИППП. УПМ выявлялись у 2 пациенток в Цк (3 рода микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, грибы рода *Candida*; количество не превышало $1,94 \pm 0,73$ lg КОЕ/г), у 3 пациенток – в Ур (3 рода микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, грибы рода *Candida*; количество не превышало $2,74 \pm 0,94$ lg КОЕ/г) и Вл (4 рода микроорганизмов – стрептококки, стафилококки, энтерококки, грибы рода *Candida*; количество не превышало $2,74 \pm 0,94$ lg КОЕ/г) соответственно.

В Цк в 1-й группе установлена средняя корреляционная связь между УПМ и TLR-2, между УПМ и TLR-4 и между TLR-2 и TLR-4; во 2-й группе – слабая корреляционная связь между УПМ и TLR-2, УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4; в 3-й группе – сильная корреляционная связь между УПМ и TLR-2, средняя корреляционная связь – между УПМ и TLR-4, между TLR-2 и TLR-4 – слабая корреляционная связь; в 4-й группе – слабая корреляционная связь между УПМ и TLR-2, УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4. В Ур в 1-й группе – средняя обратная корреляционная связь между УПМ и TLR-2, между УПМ и TLR-4 и слабая прямая корреляционная связь – между TLR-2 и TLR-4; во 2-й группе между УПМ и TLR-2, УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4 корреляционной связи не выявлено; в 3-й группе между УПМ и TLR-2, УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4 корреляционной связи не выявлено; в 4-й группе между УПМ и TLR-2 – средняя корреляционная связь, а между УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4 корреляционной связи не выявлено. Во Вл в 1-й группе слабая корреляционная связь – между УПМ и TLR-2 и средняя корреляционная связь – между УПМ и TLR-4, между TLR-2 и TLR-4; во 2-й группе между УПМ и TLR-2 – слабая

корреляционная, между УПМ и TLR-4, TLR-2 и TLR-4 – средняя корреляционная связь; в 3-й группе средняя корреляционная связь – между УПМ и TLR-2, между УПМ и TLR-4, между TLR-2 и TLR-4 – слабая корреляционная связь; в 4-й группе между УПМ и TLR-2, между УПМ и TLR-4 – сильная корреляционная связь, между TLR-2 и TLR-4 – средняя корреляционная связь.

Во Вл обнаружено снижение ($\chi^2=16,353$, $p<0,001$) количества лактобацилл (у 56,1% пациентов) в 1-й группе по сравнению с 4-й группой – у 100% пациентов (интенсивность колонизации $6,5\pm 1,0$ lg КОЕ/г и $7,5\pm 1,5$ lg КОЕ/г, соответственно), по сравнению со 2-й группой ($6,2\pm 1,0$ lg КОЕ/г; $\chi^2=4,272$, $p<0,01$), с 3-й группой ($7,2\pm 0,6$ lg КОЕ/г; $\chi^2=6,200$, $p<0,01$). Бифидобактерии не выявлялись. У 72,1% обследованных 2-й группы имело место снижение ($\chi^2=7,880$, $p<0,01$) количества лактобацилл по сравнению с 4-й группой; различия с 3-й группой не достоверны. Бифидобактерии выявлялись у 2 пациентов ($3,5\pm 1,0$ lg КОЕ/г). В 3-й и 4-й группах у 87 и 100% пациентов соответственно во Вл выявлены лактобациллы. Различия между 3-й и 4-й группами не достоверны. У 26,6% обследованных 3-й группы и у 50% пациентов 4-й группы выявлены бифидобактерии; различия между группами не достоверны. Не установлено корреляционной зависимости показателей уровней лактобацилл и бифидобактерий с показателями уровней экспрессии генов TLR.

У пациенток 1-й группы при одновременном выявлении хламидий и возбудителей ИППП и УПМ $\geq 10^3$ КОЕ/мл установлены наиболее высокие показатели уровней экспрессии генов TLR-2 в Цк и Ур ($94,80\pm 6,11$ и $30,7\pm 4,5$ OE соответственно); выше при $p<0,05$, чем у больных с моноинфекцией ($36,3\pm 4,1$ и $28,0\pm 3,9$ OE соответственно). Уровни экспрессии генов TLR-2 в Цк и Ур у больных при одновременном выявлении с хламидиями только УПМ ($\geq 10^3$ КОЕ/мл; $67,9\pm 14,2$ и $19,6\pm 4,5$ OE соответственно) и при выявлении только возбудителей ИППП ($51,8\pm 8,3$ и $20,81\pm 3,6$ OE соответственно) не отличались между собой, но были ниже чем при одновременном выявлении с хламидиями возбудителей ИППП и УПМ. Уровни экспрессии генов TLR-2 в Цк при одновременном выявлении с хламидиями только УПМ или при выявлении только ИППП достоверно превышали таковые у больных при моноинфекции. Уровни экспрессии генов TLR-2 в Ур при одновременном выявлении с хламидиями только УПМ или только ИППП не отличались от таковых у пациентов с моноинфекцией. Уровень экспрессии гена TLR-2 в Цк и Ур у пациенток 2-й группы с моноинфекцией составлял $7,2\pm 1,9$ и $3,5\pm 0,4$ OE, соответственно, при одновременном выявлении с хламидиями только УПМ – $13,0\pm 3,0$

и $6,2\pm 4,3$ OE соответственно, у пациенток при одновременном выявлении с хламидиями только ИППП – $8,6\pm 2,71$ и $5,9\pm 2,6$ OE соответственно, и у пациенток при одновременном выявлении с хламидиями ИППП и УПМ – $10,6\pm 4,4$ и $8,1\pm 6,7$ OE соответственно (различия показателей между группами не достоверны). Микробиоценоз Вл не оказывал влияния на экспрессию генов TLR-2. Не выявлено достоверного влияния микрофлоры в Цк, Ур и Вл на экспрессию генов TLR-4. Установлен более высокий уровень экспрессии TLR-4 при наличии грамотрицательных микроорганизмов: кишечной палочки, клебсиелл, энтеробактерий и других.

Общепризнанно, что инфекционные агенты активизируют TLR УГТ, запуская воспалительную реакцию. Естественная или приобретенная супрессия генов TLR-2 и TLR-4 обуславливает хроническое течение УГХ. При воспалении шейки матки/уретры более чем у половины женщин с хроническим рецидивирующим течением УГХ наблюдается снижение экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 (в 1,5–2 раза ниже значений у клинически здоровых пациенток), сопровождаемое уменьшением лейкоцитарной реакции. Как про-, так и антиапоптозная активности хламидий определяют характер развития инфекции: продуктивная инфекция либо персистенция. Выявленные однотипные изменения показателей уровня экспрессии TLR-2 и TLR-4 в Цк и Ур пациенток с хронической формой хламидиоза указывают на развитие «феномена рецепторной депрессии», сопровождающегося дисбалансом между развитием инфекционного процесса и воспалительной реакции, что подтверждается данными литературы [6]. Различные уровни активации рецепторов TLR-2 и TLR-4 зависят от качественного состава микробных сообществ, присутствующих на слизистой оболочке УГТ. Показатели уровней обсемененности УПМ Цк, Ур и Вл прямо коррелировали с показателями уровней экспрессии генов TLR-2 и TLR-4. Низкие уровни экспрессии генов TLR-4 при осложненном инфекционном процессе свидетельствуют о переключении TLR-4 типа иммунного ответа на TLR-2. Повышение экспрессии генов TLR-2 и TLR-4, как в Цк, так и в Ур, коррелирует с тяжестью клинических проявлений, зависящей как от хламидий, так и от ассоциатов (возбудителей ИППП и УПМ). Во Вл имела место экспрессия генов TLR-2 и TLR-4 в ответ на УПМ, а в Цк и Ур – на УПМ и ИППП. Активация экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 происходит более выражено в ответ на УПМ и менее выражено при контакте с нормофлорой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ, грант НШ-3482.2010.7.

Литература

1. *Воропаева Е.А., Караулов А.В., Байракова А.Л. и др.* Связь уровней экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 с изменениями микробиоценоза урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2008. — № 2. — С. 68–76.
2. *Гречишников О.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др.* Сравнительный анализ прямых методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза // Астрахан. мед. журн. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 80–86.
3. *Кудрявцева Л.В., Мисюрин О.Ю., Генерозов Э.В. и др.* Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции: Пособие для врачей. — М.; 2001.
4. *Молочков В.А., Трапезникова М.Ф., Савицкая К.И. и др.* Инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов у женщин (клиника, диагностика, лечение): Учебное пособие. — М.: Изд-во МНИКИ, 2003.
5. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Кошелева Н.Г. и др.* Хламидийная инфекция в акушерстве и гинекологии (Диагностика, клиника, лечение): Методическое пособие. — СПб., 2002.
6. *Якубович А.И., Корепанов А.Р.* Урогенитальный хламидиоз. — Иркутск: Полиграфический центр «Риэл», 2007.
7. *Schnare M., Rollinghoff M., Qureshi S.* Toll-like receptors: sentinels of host defence against bacterial infection // *Allergy Immunol.* — 2006. — Vol. 139. — P. 75–85.

Н.Д. Ахведиани

к.м.н., доцент кафедры урологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОТКОЙ УЗДЕЧКОЙ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Цель. Изучение эффективности модификаций френулопластики у больных с преждевременной эякуляцией, ассоциированной с короткой уздечкой полового члена.

Материал и методы. Проспективное исследование включило 68 пациентов с первичной формой ускоренной эякуляции, сочетающейся с короткой пенильной уздечкой. 1-ю группу составили 33 пациента, средний возраст – $20,4 \pm 3,7$ года, подвергшихся стандартной френулопластике. Во 2-ю группу вошли 35 мужчин в среднем возрасте $21,9 \pm 4,6$ года, которым выполнили z-образную пластику уздечки. В план обследования до операции и через 1 мес после начала половой жизни включали анкетирование с применением профиля преждевременной эякуляции (PEP), измерение времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС), определение вибрационной чувствительности головки полового члена (ВЧГПЧ). Все пациенты субъективно оценивали наступившие в результате лечения изменения эякуляторной функции (PGI).

Результаты. Показатели PEP в обеих группах исследуемых в результате проведенного вмешательства статистически значимо улучшились ($p < 0,001$). Однако при межгрупповом сравнении послеоперационных данных у больных 2-й группы были зарегистрированы достоверно ($p < 0,001$) более высокие показатели при ответах на 1–4 вопросы анкеты. В 1-й группе ВИЗС увеличился с $69,9 \pm 22,8$ до $360,3 \pm 125,5$ с ($p < 0,001$). Сходная динамика отмечена у больных 2-й группы (с $68,5 \pm 21,4$ до $355,1 \pm 124,3$ с; $p < 0,001$). При сопоставлении результатов биотезиометрии ВЧГПЧ значимо возросла после операции в обеих группах исследуемых ($p < 0,001$). По результатам межгруппового сравнения, у больных, подвергшихся z-образной френулопластике, были зарегистрированы достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения порога glandулярной тактильной чувствительности. PGI у исследуемых 2-й группы соответствовал $2,3 \pm 0,7$ балла, что достоверно выше ($p = 0,032$) аналогичного показателя ($1,8 \pm 0,8$ балла) у пациентов, перенесших стандартную операцию.

Заключение. Z-образная френулопластика является наиболее эффективным способом лечения преждевременной эякуляции, ассоциированной с короткой пенильной уздечкой.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, короткая уздечка полового члена, френулопластика

Aim. Assessment of efficacy of frenuloplasty modifications in patients with premature ejaculation, associated with short frenulum of penis.

Methods. Prospective study included 68 patients with primary premature ejaculation, associated with short frenulum of penis. 1st group consisted of 33 patients (age $20,4 \pm 3,7$ years), in whom standard frenuloplasty was performed. 2nd group included 35 patients (age $21,9 \pm 4,6$ years) in whom z-shaped frenuloplasty was performed. Before and in 1 month after start of sexual life premature

ejaculation profile (PEP) questionnaire was used, time of intravaginal delay of ejaculation was measured, vibration sensitivity of penis was determined. All patients by themselves measured changes of ejaculation after treatment.

Results. PEP values become significantly better in both treatment groups ($p < 0,001$), but in 2nd groups parameters of 1–4 questions were higher ($p < 0,001$). Time of intravaginal delay of ejaculation increased in both groups ($69,9 \pm 22,8$ and $360,3 \pm 125,5$ sec; $p < 0,001$ in 1st; $68,5 \pm 21,4$ and $355,1 \pm 124,3$ sec; $p < 0,001$ in 2nd). Vibration sensitivity of penis also significantly increased in both groups ($p < 0,001$). Glandular tactile sensitivity threshold increased more significantly in patients, undergone z-shaped frenuloplasty. Self measures changes of ejaculation after treatment were more prominent in patients, undergone z-shaped frenuloplasty ($2,3 \pm 0,7$ vs $1,8 \pm 0,8$ points, $p = 0,032$).

Conclusion. Z-shaped frenuloplasty is one of the most effective approaches to treatment of premature ejaculation, associated with short frenulum of penis.

Key words: premature ejaculation, short frenulum of penis, frenuloplasty

Введение

Зависимость преждевременного семяизвержения от наличия врожденной короткой уздечки полового члена является предметом широких научных дискуссий в течение многих лет. Впервые предположение о взаимосвязи ускоренной эякуляции и данной генитальной аномалии в 1887 г. выдвинул шотландский уролог S. Gross в своем «Практическом трактате по импотенции и бесплодию» [4]. M. Waldinger (1992), проводя исторический анализ изменений тактических подходов к лечению преждевременного семяизвержения установил, что френулопластика при короткой уздечке полового члена как метод лечения указанного сексуального нарушения стала применяться еще с 1917 г. Однако наибольшее количество публикаций по обсуждаемому вопросу можно обнаружить в научных журналах 1950-х гг. [8]. В России возможности хирургического лечения преждевременной эякуляции при короткой пенильной уздечке впервые было изучено М.А. Голубевым в 2002 г. Автор выяснил, что стандартная (поперечно-продольная) френулопластика позволяет нормализовать семяизвержение лишь в 27% наблюдений [2]. В наиболее современном проспективном исследовании, проведенном L. Gallo et al. в 2010 г., было изучено влияние полного удаления короткой уздечки полового члена (френулэктомии) на длительность коитуса у больных преждевременной эякуляцией. Авторы пришли к выводу, что подобная агрессивная тактика позволяет увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС) у всех пациентов, при этом осложнений лечения отмечено не было [3].

Вместе с тем еще в 1954 г. J.D. Rufino и F. Frenillo de Rene установили, что любые пластические операции на пенильной уздечке, включая стандартную френулопластику и френулэктомию в большинстве наблюдений приводят к формированию продольного рубца на вентральной поверхности внутреннего листка крайней плоти, что

может обуславливать у мужчины дискомфортные ощущения при коитусе [7]. В связи с этим поиск новых методов пластики уздечки при ее врожденном укорочении продолжается.

Материал и методы

В клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Университетской клинической больницы № 2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России» в период с 2006 по 2010 г. проведено проспективное исследование по изучению эффективности разных модификаций френулопластики у больных преждевременной эякуляцией, ассоциированной с короткой уздечкой полового члена. Означенную генитальную аномалию диагностировали при осмотре по признаку, описанному L. Gallo и соавт. (2010) в случае выраженной (более 20°) вентральной девиации пенильной головки при смещении крайней плоти к основанию органа [3]. Ускоренное семяизвержение констатировали по современным критериям, принятым Международной ассоциацией по сексуальной медицине (ISSM). Согласно им патологической считают эякуляцию, возникающую приблизительно через 1 мин после пенетрации или до введения полового члена во влагалище, что дополнительно характеризуется отсутствием контроля над семяизвержением, сниженным половым удовлетворением, психологической подавленностью мужчины и межличностными конфликтами у партнеров [6].

В исследование вошли 68 сексуально активных пациентов с первичной (врожденной) формой ускоренной эякуляции, сочетанной с укорочением уздечки полового члена. Больные были рандомизированы на 2 группы. 1-ю группу составили 33 пациента (средний возраст — $20,4 \pm 3,7$ года). Указанным больным была выполнена стандартная френулопластика, заключающаяся в поперечном

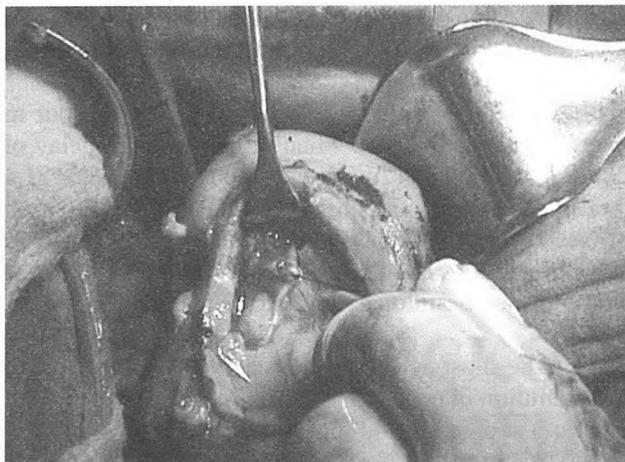


Рис. 1. Z-образная пластика уздечки полового члена

рассечении уздечки полового члена с последующим ушиванием раны в продольном направлении с помощью одиночных узловых швов полипропиленовой нитью 4/0. Во 2-ю группу вошли 35 мужчин (средний возраст — $21,9 \pm 4,6$ года), которым в последующем была выполнена z-образная пластика уздечки полового члена (рис. 1). Методика зигзагообразного рассечения кожи с формированием перемещаемых треугольных кожных лоскутов была позаимствована из пластической хирургии. Z-образный разрез выполнялся по вентральной поверхности полового члена, начиная от правой половины головки ближе к ее основанию с переходом на уздечку и окончанием кожной инцизии в левых отделах внутреннего листка крайне плоти. Полученные в результате деликатной отсепаровки кожи 2 треугольных лоскута перемещали по отношению к друг другу с наложением одиночных узловых швов полипропиленовой нитью 4/0. Обязательным условием послеоперационного ведения пациентов обеих групп было наложение компрессионной асептической повязки сроком до 5 сут для профилактики кровотечения и правильного заживления раны.

Сексуальные отношения больным рекомендовали возобновлять через 3 нед после операции. Оценка эффективности проведенного хирургического лечения проводилась путем сопоставления результатов единообразного обследования, проведенного до операции и через 1 мес после возобновления половой жизни. В диагностический план было включено анкетирование с применением профиля преждевременной эякуляции (PEP), измерение ВИЗС, а также определение вибрационной чувствительности головки полового члена (биотезиометрия).

Примененный при анкетировании опросник PEP состоял из 4 вопросов, последовательно характеризующих по 5-балльной шкале (в диапазоне

от 0 до 4 баллов) способность к контролю над семяизвержением, наличие и выраженность сексуального удовлетворения, а также психологической подавленности мужчины и степень межличностных проблем у партнеров. Неприемлемую длительность полового акта можно было заподозрить при ответах, оцениваемых < 3 баллов. При анализе результатов заполнения анкеты вычисляли эякуляторный индекс. Его рассчитывали путем суммирования баллов за ответы на все вопросы и делением полученного значения на 4.

ВИЗС регистрировалось пациентами самостоятельно с помощью секундомера с момента интроекции (введения пениса во влагалище партнерши) до наступления выброса семенной жидкости из наружного отверстия уретры, сопровождающегося оргастическими ощущениями.

Вибрационную чувствительность головки полового члена (ВЧГПЧ) определяли с помощью специализированного медицинского прибора «Вибротестер-МБН» ВТ-02-1 (МБН, Россия). Измерительная процедура проводилась в утреннее время в тихом помещении с умеренной освещенностью, при этом исследуемых укладывали в горизонтальное положение на медицинскую кушетку, с удобно приподнятым головным концом. Контрольно-измерительная часть прибора находилась вне поля зрения испытуемого, во избежание возникновения субъективных погрешностей измерения. С этой же целью в ушные раковины исследуемых были помещены ватные тампоны, так как в некоторых режимах работы оборудования отмечался слышимый звук. Вибрационный элемент прибора был установлен на поглощающую вибрацию подставку, которая располагалась на верхней трети передних поверхностей бедер. Половой член свободно укладывался на вибрирующую плоскость диаметром 3 см. С целью соблюдения правил асептики последняя была укрыта сверхтонким презервативом для ультразвукографических исследований. В непосредственное соприкосновение с вибрирующей поверхностью входила только вентральная часть пенильной головки и уздечка полового члена (как наиболее чувствительные элементы данного органа) [5]. В правую руку исследуемого помещали контрольную кнопку, которая активировалась им с помощью пальцевого нажатия и удерживалась в таком положении при имеющих место ощущениях вибрации. Диапазон измерений согласно разработанной нами методике был представлен 3 частотами, тестируемыми по последовательной программе: 64, 125 и 250 Гц [1]. Параметры интенсивности вибрации на каждом частотном значении регулировались ступенчато в автоматическом режиме с шагом 0,75 дБ. До начала биотезиометрии исследуемым в доступной форме объясняли порядок ее проведения.

С целью дополнительной характеристики эффективности проведенной операции через 1 мес после возобновления половой жизни пациентам определяли показатель впечатления о наступивших в результате лечения изменениях эякуляторной функции (PGI). Данный параметр оценивался по 7-балльной шкале (в диапазоне от -3 до 3).

Все полученные данные были обработаны в программе Excel 2007 с вычислением описательных статистических параметров: среднего арифметического (M), медианы и среднеквадратического отклонения (σ). Для установления достоверности (p) различий использовали Т-тест для парных и независимых выборок.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов анкетирования по шкале PEP в обеих группах исследуемых в результате проведенного вмешательства было отмечено статистически значимое субъективное улучшение ($p < 0,001$). Тем не менее при межгрупповом сравнении послеоперационных данных у больных II группы были зарегистрированы достоверно ($p < 0,001$) более высокие показатели при ответах на 1–4 вопросы анкеты, что оказало соответствующее влияние на значение эякуляторного индекса (табл. 1).

В 1-й группе ВИЗС статистически достоверно увеличился в результате проведенной стандартной френулопластики с $69,9 \pm 22,8$ до $360,3 \pm 125,5$ с ($p < 0,001$). Сходная динамика отмечена среди боль-

ных 2-й группы, у которых данный показатель увеличился с $68,5 \pm 21,4$ до $355,1 \pm 124,3$ с ($p < 0,001$). При межгрупповом сравнении аналогичных параметров достоверных различий не выявлено (ВИЗС 1-й группы до лечения против ВИЗС 2-й группы до лечения – $p = 0,791$; ВИЗС 1-й группы после лечения против ВИЗС 2-й группы после лечения – $p = 0,862$).

При сопоставлении результатов биотезиометрии ВЧГПЧ статистически значимо возросла после операции в обеих группах исследуемых ($p < 0,001$). По результатам межгруппового сравнения данных послеоперационного обследования у больных, подвергшихся z-образной френулопластике, были зарегистрированы достоверно ($p < 0,001$) более высокие значения порога glandулярной тактильной чувствительности (табл. 2).

Примечательно, что PGI у исследуемых 2-й группы соответствовал $2,3 \pm 0,8$ балла, что достоверно выше ($p = 0,032$) аналогичного показателя ($1,8 \pm 0,8$ балла) у пациентов, перенесших стандартное вмешательство по коррекции длины уздечки.

При анализе нежелательных явлений, отмеченных пациентами с момента возобновления половой активности, установлено, что после стандартной френулопластики у 7 (21,2%) пациентов в сроки до 3 мес после операции отмечались дискомфортные ощущения в области послеоперационного рубца. В начальный период после возобновления половой жизни указанные ощущения носили болезненный характер. Среди больных, подвергшихся

Таблица 1. Результаты заполнения опросника PEP у больных 1-й и 2-й групп до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель PEP (баллы)	1-я группа (n=33)			2-я группа (n=35)		
	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения	<i>p</i>
Ответ на 1-й вопрос	1,7±0,4	3,2±0,8	<0,001	1,9±0,2†	3,8±0,4‡	<0,001
Ответ на 2-й вопрос	1,8±0,4	3,1±0,8	<0,001	1,9±0,3†	3,9±0,3‡	<0,001
Ответ на 3-й вопрос	2,2±0,4	3,0±0,5	<0,001	2,0±0,3†	3,7±0,4‡	<0,001
Ответ на 4-й вопрос	2,1±0,2	3,5±0,5	<0,001	1,9±0,3†	3,0±0,5‡	<0,001
Эякуляторный индекс	2,0±0,2	3,2±0,4	<0,001	1,9±0,1†	3,6±0,2‡	<0,001

† – достоверное различие с аналогичным показателем другой группы отсутствует ($p > 0,05$).

‡ – достоверное различие с аналогичным показателем другой группы ($p < 0,001$).

Таблица 2. ВЧГПЧ у больных 1-й и 2-й групп до и после лечения

Частота вибрационного воздействия, Гц	1-я группа (n=33)			2-я группа (n=35)		
	Медиана ВЧГПЧ (5 и 95 процентиля), дБ					
	до лечения	после лечения	<i>p</i>	до лечения	после лечения	<i>p</i>
32	5,4 (2,9 и 7,4)	12,8 (10,3 и 14,8)	<0,001	5,9 (2,9 и 8,0)†	14,5 (12,1 и 17,0)‡	<0,001
64	7,6 (5,2 и 9,4)	15,8 (12,9 и 18,0)	<0,001	8,4 (5,2 и 10,3)†	17,8 (14,8 и 19,9)‡	<0,001
125	11,2 (8,5 и 12,7)	18,0 (15,2 и 19,5)	<0,001	11,7 (8,5 и 13,2)†	19,6 (17,0 и 21,0)‡	<0,001

† – достоверное различие с аналогичным показателем другой группы отсутствует ($p > 0,05$).

‡ – достоверное различие с аналогичным показателем другой группы ($p < 0,001$).

z-образной пластике уздечки, сходные явления отмечались в 4 (11,4%) наблюдениях. При анализе причин возникновения неприятных ощущений во время коитуса у пациентов 1-й группы при осмотре выявлено формирование келоидного послеоперационного рубца, который при натяжении доставлял дискомфорт. У всех 4 пациентов, подвергшихся z-образной пластике уздечки, нежелательные явления возникли вследствие нарушения режима ношения компрессионной повязки в послеоперационном периоде, что сопровождалось отклонениями в заживлении раны.

Проведенное проспективное исследование показало, что френулопластика вне зависимости от примененной модификации вмешательства остается эффективным методом лечения преждевременной эякуляции, связанной с короткой уздечкой полового члена. Дополнительно подтверждена роль данной генитальной аномалии в каузальном генезе развития ускоренного семяизвержения. Относительные преимущества z-образной пластики при преждевременной эякуляции в большинстве своем обусловлены снижением чувствительности головки полового члена, что, объективно подтверждено с помощью данных биотезиометрии. В этой связи необходимо отметить, что, по данным нескольких анатомических и клинических исследований, подтверждена насыщенность вентральной поверхности препуциального мешка, и в частности области пенильной уздечки, кожными рецепторами [1, 5]. Техническая особенность z-образной френулопластики, связанная с необходимостью отсепаровки и перемещения кожных лоскутов в области соответствующей половины внутреннего листка крайней плоти, по всей вероятности, и обуславливает столь значимо отличающийся от стандартной методики операции десенситизирующий эффект.

Важным результатом исследования следует считать доказанную вероятность возникновения диспареунии при возобновлении половой жизни, ввиду келоидного рубцевания послеоперационной раны при поперечно-продольной пластике уздечки. Образование подобных рубцовых изменений весьма трудно спрогнозировать, так как данный процесс находится в тесной взаимосвязи с индивидуальными особенностями обмена соединительной ткани. Z-образная пластика приводит к нежелательным ощущениям при возобновлении половой жизни почти в два раза реже, по отношению к стандартной методике. И это обусловлено тем, что при зигзагообразном разрезе кожи

минимизировано натяжение тканей при достаточном удлиняющем эффекте. С учетом выявленной закономерности о зависимости возникновения дискомфортных явлений при коитусе после z-образной френулопластики с нарушением режима ношения компрессионной повязки в послеоперационном периоде нельзя исключить возможность профилактики данного осложнения с помощью более тщательной беседы с пациентом о необходимости соблюдения всех рекомендаций.

Таким образом, z-образная френулопластика, является наиболее эффективным способом лечения преждевременной эякуляции, ассоциированной с короткой уздечкой полового члена. Данная методика при сравнении с поперечно-продольной пластикой позволяет добиться большего снижения чувствительности пенильной головки, что положительно влияет на субъективную и объективную продолжительность коитуса. Кроме того, z-образная модификация вмешательства помогает достоверно снизить вероятность транзиторной диспареунии на этапе возобновления половой активности. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную методику в качестве оптимальной при преждевременной эякуляции, ассоциированной с короткой пенильной уздечкой.

Литература

1. *Ахведиани Н.Д., Аляев Ю.Г.* Результаты биотезиометрии полового члена в норме и при ускоренной эякуляции // *Врач.* — 2010. — № 6. — С. 59–61.
2. *Голубев М.А.* Современные методы лечения преждевременной эякуляции и их эффективность: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.
3. *Gallo L., Perdona S., Gallo A.* The role of short frenulum and the effects of frenulectomy on premature ejaculation // *J. Sex. Med.* — 2010. — Vol. 7, N 3. — P. 1269–1276.
4. *Gross S.* Practical treatise on impotence and sterility. — Edinburgh: Y.J. Pentland, 1887.
5. *Halata Z., Munger B.L.* The neuroanatomical basis for the protopathic sensibility of the human glans penis // *Brain Res.* — 1986. — Vol. 371, N 2. — P. 205–230.
6. *McMahon C.G., Althof S.E., Waldinger M.D. et al.* An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation // *J. Sex. Med.* — 2008. — Vol. 5, N 7. — P. 1590–1606.
7. *Rufino J.D., Frenillo de Pene F.* Plastica con «Z» Frenulum of the Prepuce; «Z» shaped plastic surgery // *Rev. Argent. Urol.* — 1954. — Vol. 23. — P. 144–145.
8. *Waldinger M.D.* The neurobiological approach to premature ejaculation // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 2359–2367.

Э.И. Гальперин

д.м.н., профессор, заведующий курсом хирургической гепатологии кафедры хирургии с курсами лучевой диагностики, неотложной хирургии, хирургической гепатологии и урологии факультета дополнительного послевузовского образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.Ю. Чевокин

к.м.н., доцент курса хирургической гепатологии кафедры хирургии с курсами лучевой диагностики, неотложной хирургии, хирургической гепатологии и урологии факультета дополнительного послевузовского образования врачей ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

УЗЛОВЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Цель. Определить причины развития рестриктур желчных протоков после реконструктивных операций и определить показания к наложению прецизионного и каркасного билиодигестивного анастомоза (БДА).

Материал и методы. Проанализированы 2 группы больных. 1-ю группу (1979–1989 гг.) составили 179 больных, которым, как правило, проводили каркасное дренирование БДА; 2-ю группу (1990–2008 гг.) – 215 больных, которым в основном накладывали прецизионный БДА. Исходное состояние больных, соотношение вне- и внутрипеченочных стриктур, принципы и методики проведения операций были идентичными в обеих группах.

Результаты. Прецизионный БДА по сравнению с каркасным приводит к достоверному снижению числа больных с интраоперационным кровотечением (2,8 против 5,6%), уменьшению летальности (2,8 против 5,0%), достоверному снижению числа больных с абсцедирующим холангитом (2,8 против 13,4%), развитию рестриктур (6,4 против 11,8%). При наложении прецизионного БДА не было отмечено случаев гемобилии, ее частота в 1-й группе составила 4,5%.

Заключение. Прецизионный анастомоз можно рассматривать как «золотой стандарт» при хирургическом лечении рубцовых стриктур желчных протоков. Показаниями к каркасному дренированию являются невозможность иссечения всех рубцовых тканей, наличие гнойных образований в области создаваемого анастомоза, цирроза печени с портальной гипертензией.

Ключевые слова: рубцовые стриктуры желчных протоков, рецидив, билиодигестивный анастомоз

Aim of the study. To determine causes of recurrent strictures of bile ducts after reconstructive surgical operations and indications for precise and framework biliodigestive anastomosis.

Material and methods. 2 groups of patients were analyzed. Group 1 (1979–1989) consisted of 179 patients, who underwent framework drainage of biliodigestive anastomosis, group 2 (1990–

2008) consisted of 215 patients with precise biliodigestive anastomosis. Group of patients did not differ from each other according to major clinical parameters.

Results. Precise biliodigestive anastomosis in comparison with framework biliodigestive anastomosis is associated with less frequency of intraoperative hemorrhage (2,8 vs 5,0%), purulent cholangitis (2,8 vs 13,4%), recurrent strictures (6,4 vs 11,8%) and tendency for diminishing of mortality (2,8 vs 5,0%). No cases of haemobilia was seen in group 2, in group 1 it was detected in 4,5% patients.

Conclusion. Precise biliodigestive anastomosis is one of the most effective and safe approaches to treatment of cicatricial stricture of the bile ducts. The indications for frame drainage is the impossibility of excising all scar tissue, the presence of pus formation in the area created by the anastomosis, liver cirrhosis with portal hypertension.

Key words: cicatricial stricture of the bile ducts, recurrent, bilodigestive anastomosis

Введение

Рубцовая стриктура желчных протоков (РСЖП) — это избыточное разрастание соединительной ткани, возникающее в большинстве случаев при ранении желчных протоков (ЖП), приводящее к сужению или полному исчезновению их просвета.

За последние 50 лет можно выделить 3 периода лечения РСЖП.

1-й период — 1960-е гг. — отличался преобладанием восстановительных операций с использованием неинертного шовного материала (шелк, лавсан, кетгут). Рестриктура ЖП после их повреждения развивалась у 70–75% оперированных больных.

В течение 2-го периода — 1970–1990 гг. — реконструктивные операции с использованием длительного каркасного дренирования билиодигестивного анастомоза (БДА). Применение длительного каркасного дренирования БДА знаменовало революцию в хирургии РСЖП, число рестриктур сократилось до 10–15%. Было предложено множество дренажей, способных в течение многих месяцев и лет находиться в просвете анастомоза, выполняя каркасную функцию [3, 8, 12–14]. Наилучшую оценку получил сменный транспеченочный дренаж (СТД) (рис. 1). Такой дренаж

можно легко промыть и заменить. СТД, как показали наши данные, должен находиться в просвете анастомоза в течение 1,5–2 лет, так как только к этому сроку возникает полная эпителиоподобная выстилка БДА [3, 4]. Вместе с тем длительное дренирование значительно ухудшало качество жизни больных и делало их не всегда трудоспособными на протяжении 1,5–2 лет после операции.

3-й период — с конца 1990 гг. до нашего времени — характеризуется преобладанием реконструктивных операций с наложением прецизионного БДА с использованием инертных шовных материалов и атравматических игл. Прецизионный БДА предполагает формирование широкой площадки ЖП (размером не менее 1,2–1,5 см) и скрупулезное наложение анастомоза [6, 7, 10]. Эти требования нередко трудно выполнить, особенно при поражении области бифуркации или внутривнутрипеченочных долевых и сегментарных ЖП [2, 5, 9, 11].

В связи с этим остается открытым ряд вопросов, в том числе о летальности, числе и структуре осложнений, отдаленных результатах и качестве жизни больных с РСЖП при выполнении каркасных в сравнении с прецизионными желчно-кишечными анастомозами. Кроме того, требуют уточнения показания к наложению каждого из указанных видов БДА, а техника этого вмешательства нуждается в дальнейшем совершенствовании. Попытка ответа на данные вопросы на основании анализа собственного опыта ведения пациентов с РСЖП была предпринята в настоящем исследовании.

Материал и методы

Больные с ранениями и рубцовыми стриктурами ЖП традиционно концентрируются в нашей клинике, поступая из многих городов Российской Федерации и стран СНГ. Мы располагаем опытом хирургического лечения 548 больных с РСЖП.

В настоящей статье проведен анализ 394 больных с РСЖП, находившихся в отделе хирургии печени на базе городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения Москвы с 1979 по 2008 г. Больные были разделены

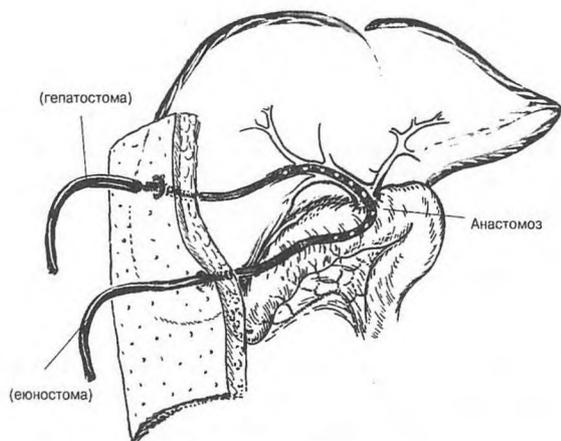


Рис. 1. Сменный транспеченочный дренаж

на 2 группы: 1-ю группу, наблюдавшуюся в 1979–1989 гг., составили 179 больных, которым, как правило, проводили каркасное дренирование БДА. Во 2-ю группу (1990–2008 гг.) было включено 215 больных, которым в основном накладывали прецизионный БДА. Пациентов, которым проводили другие вмешательства (восстановительные, баллонная дилатация, стентирование, декомпрессия и др.), в исследование не включали.

Исходное состояние больных обеих групп (табл. 1) было практически идентичным: отличий по возрастному и половому составам, числу перенесенных операций до поступления в клинику, наличию желтухи и холангита отмечено не было. У 174 (82,9%) больных 1-й группы причиной РСЖП была их травма, причем у 164 (94,3%) из них травма протоков была получена во время холецистэктомии; у больных 2-й группы частота травм при холецистэктомии составляла 93%.

Большое значение при оценке состояния больных мы придавали соотношению внутрипеченочных (стриктура бифуркации, долевых и сегментарных протоков) и внепеченочных (стриктура общего печеночного протока) поражений ЖП, так как этот признак несет важную информацию о сложности предстоящей операции. Локализация стриктур желчных протоков представлена в табл. 2, статистически достоверных отличий между группами отмечено не было.

У подавляющего большинства больных при наложении БДА использовали «отключенную» по Ру петлю тонкой кишки длиной 80–90 см. Применение петли меньших размеров чаще ведет к развитию регургитационного холангита, гепатикодуоденостомоз был наложен 18 больным.

Техническое выполнение этапов наложения каркасного и прецизионного анастомозов имеет большое значение в получении хороших ближайших и отдаленных результатов. В отделе хирургии печени на протяжении 40 лет операцию выполняли 5 хирургов по одним методологическим принципам и разработанным в клинике методикам.

Таблица 1. Исходное состояние оперированных больных

Показатели	1-я группа (n=179)	2-я группа* (n=215)
Ж/М	132/47	172/43
Средний возраст (годы)	47,4±12,3	50,3±13,8
Среднее количество операций до поступления	2,4±1,4	2,1±1,3
Механическая желтуха	150	152
Холангит	168	121

* – $p > 0,05$.

Таблица 2. Локализация стриктур желчных протоков

Локализация (тип) стриктур	1-я группа (n=179)	2-я группа* (n=215)
Внепеченочный	48 (26,8%)	46 (21,4%)
Внутрипеченочный	131 (73,2%)	169 (77,6%)

* – $p > 0,05$.

Проведение дренажа-каркаса (рис. 2) проводили по следующей методике. Со стороны ворот печени через долевой печеночный проток и паренхиму печени проводили маточный зонд с булавовидным утолщением на конце, которое захватывали канговым устройством с надетой на него перфорированной дренажной трубкой. Вытягивая маточный зонд, проводили дренажную трубку через печень. Далее накладывали БДА, выводя второй конец дренажной трубки в виде еюностомы.

Наложение прецизионного БДА проводили по следующим разработанным правилам:

- иссечение всех рубцовых тканей;
- прецизионное сопоставление слизистых оболочек для исключения раздражающего действия желчи на подслизистые слои стенки протока и образования рубцов;
- наложение анастомоза без натяжения тканей;

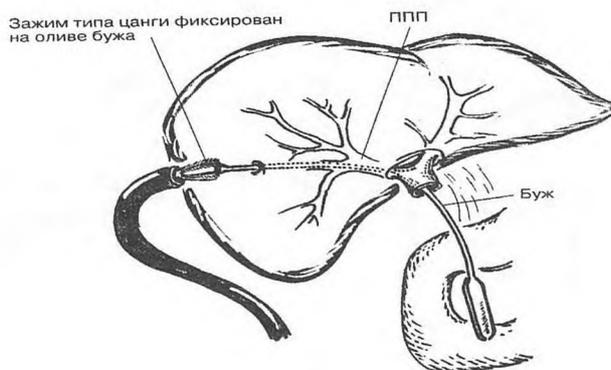
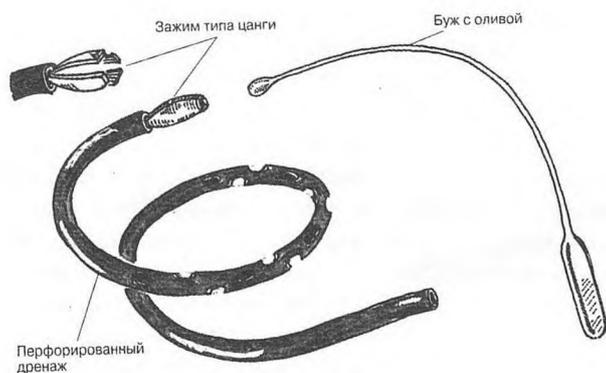


Рис. 2. Проведение дренажа-каркаса во время операции

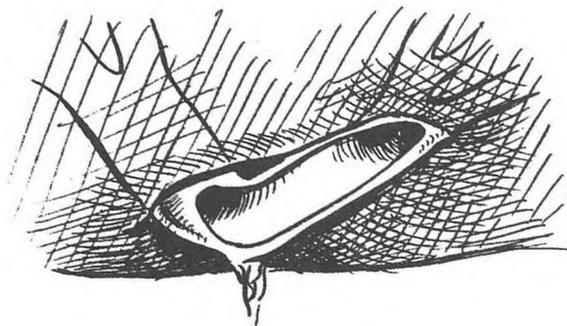


Рис. 3. Подготовка площадки желчного протока путем эллипсовидного иссечения стенки левого долевого протока

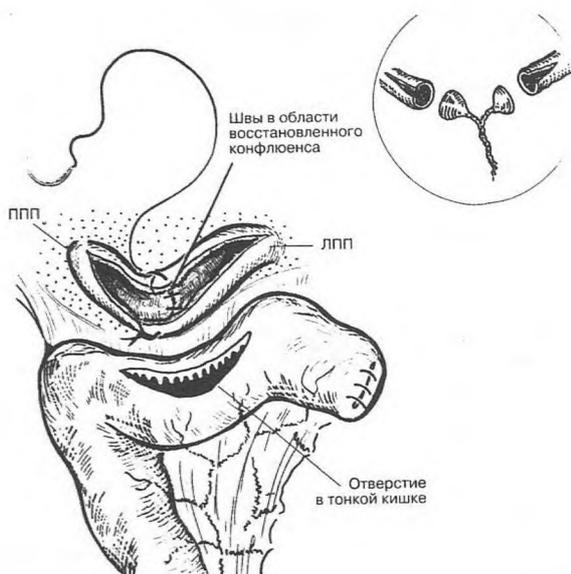


Рис. 4. Подготовка площадки желчного протока путем сшивания задней стенки долевого протоков после иссечения рубцово измененных тканей

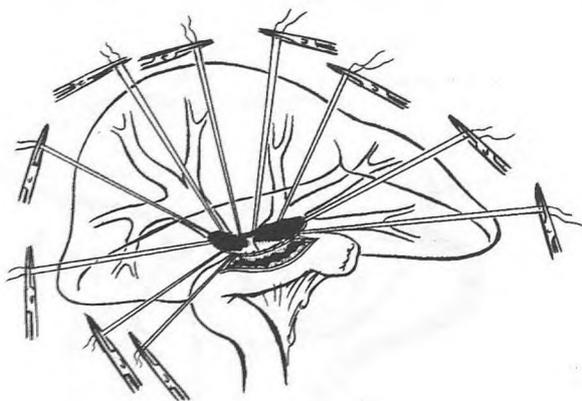


Рис. 5. Схема наложения прецизионного билиодигестивного анастомоза

- наложение широких анастомозов в связи с неизбежным их сужением;
- использование для анастомоза кишки, «отключенной» по Ру, длиной 80–90 см.

Важнейшими элементами операции наложения прецизионного анастомоза является создание площадки ЖП для соединения с кишкой. Размер площадки не должен быть менее 1,2–1,5 см, так как при самом прецизионном выполнении анастомоза его просвет уменьшается на одну треть. Особенно трудно сформировать площадку такого размера при стриктурах внутрипеченочных протоков. При под- и бифуркационных стриктурах площадку формировали за счет рассечения на 1,5–2 см левого долевого протока, который расположен достаточно поверхностно. При широком левом долевым протоке эллипсовидно высекали часть его передней стенки (рис. 3). Рассечение протока проводили мелкими порциями, сдвигая с него окружающие ткани, чтобы не ранить левую печеночную артерию.

При стриктуре долевого печеночного, а также сегментарных протоков, если это удавалось, площадку формировали путем сшивания задней стенки обеих долевого протоков и рассечения передней стенки протоков по длине на 5 мм, при этом образовалась площадка достаточно большого размера (рис. 4).

Наложение прецизионного анастомоза в клинике проводили по разработанной методике (рис. 5): с помощью атравматической иглы накладывали отдельные швы (пролен 5/0) по всей окружности стенок выделенной площадки ПП (вкол – 2 мм от края стенки, расстояние между швами – 3 мм). На нити швов, наложенных на площадку протоков, накладывали зажимы и переключивали их салфетками или нанизывали последовательно на металлический стержень (зажим), чтобы возможно было последовательно прошивать ими тонкую кишку. 3 швами, наложенными на заднюю стенку площадки протока, прошивали заднюю стенку кишки изнутри кнаружи, не захватывая слизистой оболочки. Швы завязывали (узелки снаружи). Далее последовательно накладывали швы на всю окружность кишки и после наложения нити завязывали. После завязывания всех швов 2 швами дополнительно подшивали кишку к окружающим тканям для уменьшения натяжения.

Больным проводили комплекс диагностических исследований. Лабораторные исследования включали определение биохимических показателей: общий билирубин и его фракции, общий белок, фракции белков, трансаминазы, щелочная фосфатаза, мочевины и креатинин; общий анализ крови; показатели свертывающей системы крови; анализ мочи. Инструментальные исследования в дооперационном периоде: УЗИ, КТ органов брюшной полости, ЭРХПГ, фистулография при наличии желчного свища, КТ и МРТ холангиография, ЧЧХГ; во время операции – интраоперационное УЗИ и холангиография.

Отдаленные результаты в сроки от 2 до 14 (6,6±3,9) лет получены у 133 (73,7%) больных 1-й группы и у 141 (65,6%) больных 2-й группы путем осмотра и обследования в клинике или письменного анкетирования.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

1. Интраоперационные осложнения

Подавляющее большинство интраоперационных осложнений было отмечено на этапе выделения и подготовки площадки желчных протоков к наложению БДА. Рубцовая трансформация печеночно-двенадцатиперстной связки, воспалительная ифильтрация тканей в зоне вмешательства, повторные манипуляции на желчных протоках, выраженный спаечный процесс, нарушения гемостаза, атрибуты гнойной инфекции при холангите создают условия повышенного риска в возникновении интраоперационных осложнений (табл. 3).

Таблица 3. Характер интраоперационных осложнений

Характер осложнений	1-я группа (n=179)	2-я группа (n=215)
Кровотечение при формировании площадки ЖП		
• ранение воротной вены	2	1
• ранение ветвей печеночной артерии	3	5
Кровотечение при проведении СТД	5	–
Всего	10 (5,6%)	6 (2,8%)*
Перфорация полого органа		
• желудок	1	–
• двенадцатиперстная кишка	1	1
• тонкая кишка	6	–
• толстая кишка	1	–
Всего	9 (5,0%)	1 (0,5%)
Всего	19 (10,6%)	7 (3,2%)

* – $p < 0,05$.

Таблица 4. Летальность больных в послеоперационном периоде

Летальность	1-я группа (n=179)		2-я группа* (n=215)	
	Число больных	Из них умерло	Число больных	Из них умерло
Послеоперационная летальность, в том числе при:	179	9 (5,0%)	215	6 (2,8%)
внепеченочной стриктуре	48	1 (2,0%)	46	1 (2,1%)
внутрипеченочной стриктуре	131	8 (6,1%)	169	5 (2,9%)

* – $p > 0,05$.

Из табл. 3 видно, что у больных 1-й группы кровотечение во время операции наблюдалось в 2 раза чаще, чем у больных 2-й группы. Это можно было связать с повышением технического мастерства хирургов, оперировавших 2-ю группу больных, так как их операции были проведены на основании более чем 10-летнего опыта в таких вмешательствах. Тем не менее повышение числа кровотечений у больных 1-й группы было связано с проведением СТД, которое и стало причиной увеличения числа кровотечений. Напротив, уменьшение ранения полых органов у больных 2-й группы, вероятно, действительно, связано с повышением квалификации хирургов (5 и 0,5%). В результате действия обоих факторов число интраоперационных осложнений у больных 2-й группы снизилось в 2,5–3 раза.

В основе профилактики интраоперационных осложнений лежит отказ от широкого выделения задней стенки желчного протока, тщательность послойной препаровки тканей в портальных воротах печени, применение интраоперационного УЗИ при верификации трубчатых интрапаренхиматозных структур, использование анатомических ориентиров для обнаружения внутripеченочных ЖП (ложе удаленного желчного пузыря, край печеночно-двенадцатиперстной связки, ход наружного желчного свища, «отключенная» на предшествующей операции петля кишки).

2. Летальность и осложнения послеоперационного периода

Данные о летальности представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, летальность больных в 1-й группе была выше, чем во 2-й; и в той, и в другой группах при внутripеченочной локализации стриктур летальность была выше по сравнению с внепеченочной их локализацией. Основной причиной летальности в 1-й группе были абсцедирующий холангит – у 6 больных, септический шок – у 1 больного, распространенный перитонит – у 2 больных (желчный – у 1 и каловый – у 1). Причинами летальности во 2-й группе были внутрибрюшное кровотечение у 2 больных, пищеводное кровотечение – у 1, недостаточность анастомоза, наружное желчеистечение – у 1, абсцесс левой доли печени, желудочно-кишечное кровотечение, свищ двенадцатиперстной кишки –

у 1 и острая печеночно-почечная недостаточность у 1 больного. Следует отметить, что у 3 из этих больных из-за невозможности наложения прецизионного анастомоза при долевого внутрипеченочной стриктуре был использован СТД. Таким образом, из 13 умерших больных с внутрипеченочными стриктурами больных обеих групп СТД был применен у 11. Значительно более высокая летальность у больных с внутрипеченочными стриктурами была прогнозируема, так как такие больные находятся в более тяжелом состоянии: у них большее число операций в анамнезе, вмешательства носят более сложный характер и требуют большого опыта хирурга. Однако нельзя игнорировать и тот факт, что у большинства таких больных (11 из 13) смерть наступила при применении СТД.

Характер специфических осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, представлен в табл. 5.

Число осложнений в послеоперационном периоде (не учитывая нагноение послеоперационной раны и пневмонии) было практически одинаковым в обеих группах (32,9 и 31,2%). При внепеченочных стриктурах они составляли 27,1 и 17,3%, при внутрипеченочных наблюдались чаще (35,1 и 34,9%), что, очевидно, связано с исходным более тяжелым состоянием больных и большей сложностью оперативного вмешательства.

Абсцедирующий холангит наблюдался у 24 (13,4%) больных 1-й группы и у 6 (2,7%) больных 2-й группы, большой разницы в развитии холангита у больных с вне- и внутрипеченочными стриктурами в обеих группах не было. Таким образом, холангит в послеоперационном периоде при применении дренажа-каркаса наблюдался в 5 раз чаще, чем при прецизионном анастомозе. Можно лишь предположить, что такое положение связано с наличием в анастомозе дренажа, который постоянно поддерживает существование общего пространства между внутрипеченочными ЖП и тонкой кишкой. По-видимому, у некоторых больных это приводит к активации инфекции. Интересно, что наружное истечение желчи по дренажам у больных 1-й группы при использовании дренажа-каркаса наблюдалось у 12 (6,7%) больных, тогда как у больных 2-й группы – у 35 (16,3%), т.е. в 2,5 раза чаще. Это можно объяснить тем, что дренаж-каркас способствует декомпрессии области анастомоза, что снижает частоту его частичной недостаточности.

Желчные и гнойные осложнения (биломы, поддиафрагмальные и подпеченочные абсцессы) наблюдались практически равномерно в 1-й и во 2-й группах (3,3 и 4,1%).

Внутрибрюшное кровотечение, гематома поддиафрагмального пространства, печеночная недо-

Таблица 5. Характер послеоперационных специфических осложнений*

Характер послеоперационных осложнений	1-я группа (n=179)			2-я группа (n=179)		
	общее число осложнений	внепеченочная стриктура (n=48)	внутрипеченочная стриктура (n=131)	общее число осложнений	внепеченочная стриктура (n=46)	внутрипеченочная стриктура (n=169)
Число больных с осложнениями	59 (32,9%)	13 (27,1%)	46 (35,0%)	67 (31,2%)	8 (17,4%)	59 (34,9%)
Острая печеночно-почечная недостаточность	–	–	–	2	–	2
Абсцедирующий холангит	24	–	16	6**	1	5
Гемобилия	8	–	8	–	–	–
Внутрибрюшное кровотечение	2	–	2	3	3	–
Гнойники в брюшной полости: поддиафрагмальный подпеченочный межкишечный	–	–	–	2	–	2
Поддиафрагмальная биллома	12	8	4	35	14	21
Наружное желчеистечение по дренажам	3	1	2	–**	–	–
Распространенный перитонит						
Толстокишечный свищ	–	–	–	1	–	1
Желудочно-кишечное кровотечение	5	2	3	8	3	5
Острая спаечная кишечная непроходимость	1	1	–	2	–	1

* – в таблице, кроме графы «число больных с осложнениями» приведено число осложнений, а не число больных, в связи с тем, что у одного и того же больного нередко наблюдались несколько осложнений.

** – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

статочность и перитонит наблюдались у единичных больных (1–2), практически равномерно в обеих группах.

Отдельно следует выделить гемобилию, которая развилась у 8 больных 1-й группы, и ее не было ни у одного больного 2-й группы. Гемобилия, несомненно, связана с внутрипеченочным проведением дренажа-каркаса и является осложнением каркасного анастомоза с проведением СТД. Подробный анализ этого осложнения позволил уяснить механизм его возникновения.

Гемобилия была следствием травмы печени и сосудов гилсоновой ножки при создании туннеля для проведения транспеченочного дренажа (6 больных), прошивания стенки кровеносного сосуда и печеночного протока с образованием сосудисто-желчной фистулы (1 больной), а также стенки кровеносного сосуда, печеночного протока и кишки с образованием сосудисто-желчно-кишечной фистулы (1 больной). Риск гемобилии возрастает при неправильной туннелизации печени: нельзя проводить дренаж парапротоково, а при проведении зонда по внутрипеченочному протоку экстрадуктальная часть канала в паренхиме печени должна составлять не более 2–4 см.

Данные о повторных операциях, проведенных в послеоперационном периоде, представлены в табл. 6.

Повторные операции в послеоперационном периоде были проведены у 21 (11,7%) больного

1-й группы и у 15 (7%) больных 2-й группы, т.е. достоверно больше у больных 1-й группы. У этих же больных практически не было различий в частоте повторных операций между больными с вне- и внутрипеченочными стриктурами, во 2-й группе все 15 повторно оперированных имели внутрипеченочные стриктуры.

Основными причинами повторных операций в раннем послеоперационном периоде были перитонит или подозрение на его наличие (9 больных), гемобилия (6 больных), абсцедирующий холангит (4 больных) внутрибрюшное кровотечение (3 больных), абсцессы брюшной полости (подпеченочные, поддиафрагмальные) (6 больных). Из этих причин с применением дренажа-каркаса (СТД) можно связать гемобилию (6 больных), с прецизионным анастомозом – большее число подпеченочных и поддиафрагмальных абсцессов из-за отсутствия декомпрессии области БДА.

3. Отдаленные результаты

Отдаленные результаты реконструктивных операций представлены в табл. 7.

Отдаленные результаты в сроки до 14 лет после операции получены у 133 (74,3%) больных 1-й группы и 141 (65,6%) 2-й группы. Процент полученных результатов у больных с вне- и внутрипеченочными стриктурами был практически одинаков.

Умерло в отдаленные сроки 15 (11,3%) больных 1-й группы, из них от причин, связанных с

Таблица 6. Причины повторных операций в послеоперационном периоде

Причины повторных операций	1-я группа (n=179)		2-я группа (n=215)	
	внепеченочная стриктура (n=48)	внутрипеченочная стриктура (n=131)	внепеченочная стриктура (n=46)	внутрипеченочная стриктура (n=169)
Распространенный перитонит	1	2	–	1
Подозрение на перитонит	2	2	–	1
Гемобилия	1	5	–	–*
Абсцедирующий холангит	–	–	–	2
Внутрибрюшное кровотечение	1	–	–	2
Желудочно-кишечное кровотечение	–	–	–	1
Поддиафрагмальная гематома	–	–	–	2
Гнойники брюшной полости, в том числе:	1	3	–	6
поддиафрагмальный	1	3	–	3
подпеченочный	–	–	–	2
межкишечный	–	–	–	1
Острая спаечная кишечная непроходимость	1	–	–	1
Эвентрация	–	–	–	1
Итого	7 (14,5%)	14 (10,7%)	0	15 (8,9%)
Всего по группам пациентов	21 (11,7%)		15 (7,0%)*	

* — $p < 0,05$.

Таблица 7. Отдаленные результаты реконструктивных операций

Показатели	1-я группа (n=179)	2-я группа (n=215)
Число больных, у которых известны отдаленные результаты	133 (74,3%)	141 (65,6%)
Умерло из них от причин, связанных с заболеванием	15 (11,3%) 13 (9,7%)	18 (12,7%) 9 (6,3%)
Результаты:		
• положительные	114 (85,7%)	130 (92,2%)
• неудовлетворительные	19 (14,3%)	11 (7,8%)
из них рецидив стриктуры:	15 (11,8%)	9 (6,4%)

основным заболеванием, 13 (9,7%) (абсцессы печени, холангит, билиарный сепсис, цирроз печени) и 18 (12,7%) больных 2-й группы, от причин, связанных с основным заболеванием – 9 (6,3%). Таким образом, в отдаленном периоде не было принципиальной разницы ни в летальности, ни в причинах смерти больных 1-й и 2-й групп.

Положительные результаты лечения наблюдались у 85,7% 1-й группы и 92,2% 2-й группы, т.е. достоверно не отличались. Неудовлетворительные результаты были у 19 (14,3%) и 11 (6,4%) больных 2-й группы, основной причиной этого являлось развитие рестриктуры анастомоза – 11,8 и 6,4% соответственно ($p > 0,05$), однако имеется тенденция к уменьшению рецидива стриктуры у больных 2-й группы.

Развитие рестриктуры БДА связано с 2 причинами. Первая причина связана с созданием БДА при внутриспеченочной бифуркационной стриктуре путем проведения СТД через 1 (правый или

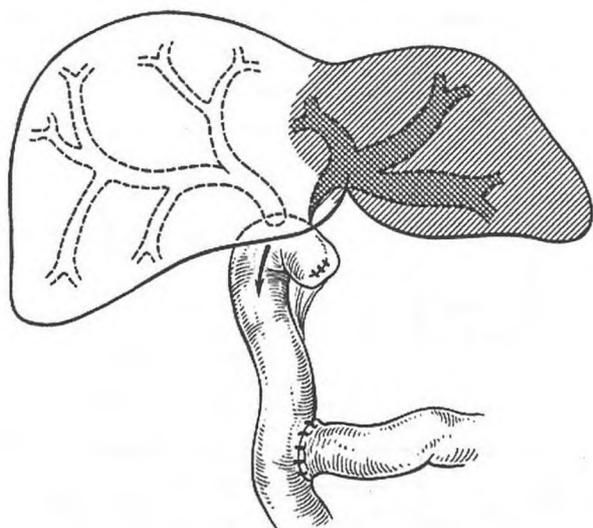


Рис. 6. Синдром «недренируемой доли печени»

левой) долевой печеночный проток. При этом у многих больных в отдаленном периоде развилась стриктура недренированного долевого протока с возникновением синдрома «недренированной доли печени» (рис. 6). Клинически синдром проявлялся желтухой, холангитом, нередко холангитическими абсцессами печени, но с нормальной окраской кала, так как желчь из дренированной доли печени попадала в кишку. Рестриктра возникает при незамеченном во время операции поражении второго долевого протока. У 8 из 15 больных 1-й группы рестриктра обуславливала развитие синдрома «недренированной доли печени».

Для предупреждения такого осложнения мы разработали так называемый единый СТД (рис. 7): дренирование обоих долевых печеночных протоков одной каркасной трубкой с проведением СТД через дополнительный анастомоз типа Брауна для предупреждения прорезывания дренажа и выхода его в паренхиму печени.

Вторая причина образования рестриктуры связана с созданием прецизионного БДА. У 5 из 9 больных она развилась во время операции гнойных образований (абсцессов, нагноившихся билум, гематом), а у 3 при имеющемся циррозе печени с явлениями портальной гипертензии, которые затрудняли выполнение прецизионного анастомоза. Приведенные осложнения особенно манифестировали при внутриспеченочных дуктальных и сегментарных стриктурах. У таких больных следовало бы использовать СТД, особенно в случаях, когда невозможно создать широкую

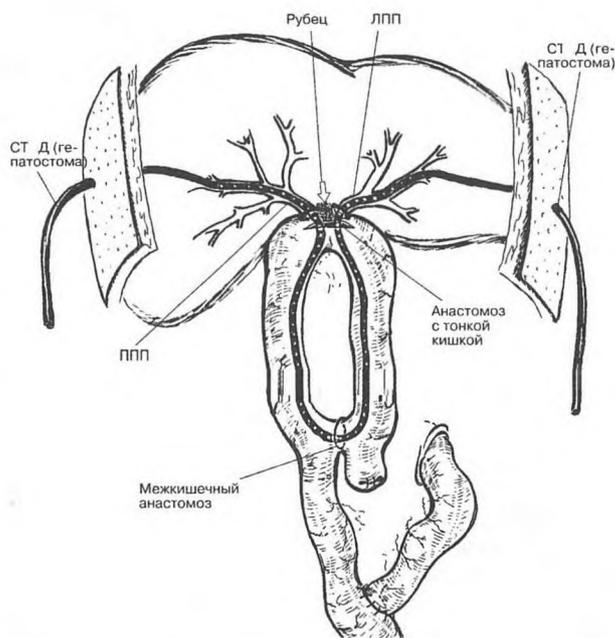


Рис. 7. Проведение дренажной трубки через дополнительный анастомоз типа Брауна для предупреждения прорезывания дренажа

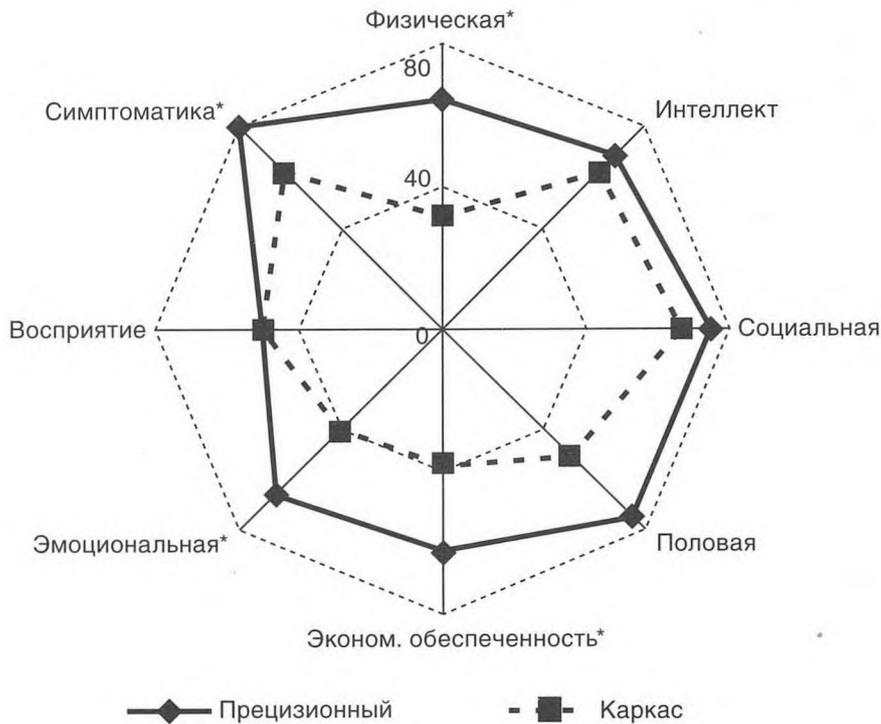


Рис. 8. Основные составляющие качества жизни у больных с прецизионным и каркасным билиодигестивным анастомозом (* – $p < 0,05$)

площадку ЖП и технически провести тщательное сопоставление слизистых оболочек ЖП и кишки. Необходимо отметить также важность скрупулезного соблюдения технических методик, отступление от которых незамедлительно приводит к неудовлетворительному результату.

СТД при наложении прецизионного анастомоза во 2-й группе был применен у 34 больных: у 29 с внутривенными стриктурами долевых и сегментарных протоков с распространенным рубцовым поражением, когда невозможно было иссечь все измененные рубцовые ткани, у 3 – при тяжелом состоянии больных вследствие гнойного холангита и цирроза печени и у 2 – при открытии внутривенных протоков в гнойную полость подпеченочного пространства. У этих больных было большое количество предшествующих операций – в среднем $2,55 \pm 0,2$ при $1,97 \pm 0,098$ у больных с бескаркасным прецизионным БДА ($p < 0,05$). Вероятно, на сегодняшний день это тот минимум (15,8% применения СТД), который обеспечивает получение достаточно хороших результатов лечения РСЖП, несмотря на снижение качества жизни в первые 1,5–2 года после операции.

Мы сравнили качество жизни больных 2-й группы с применением каркасного дренирования (34 больных) и без (прецизионный БДА) (181 больной). Больные без СТД имели явное преимущество как по суммарному показателю КЖ – 55 (50:71,5) и 83 (65:92) соответственно, так и при анализе по составляющим КЖ (рис. 8).

Заключение

Прецизионный бескаркасный БДА при проведении реконструктивных операций по поводу РСЖП является предпочтительным методом лечения, операцией выбора, «золотым стандартом».

Прецизионный бескаркасный анастомоз по сравнению с БДА с использованием СТД приводит к достоверному снижению числа больных с интраоперационным кровотечением (2,8 против 5,6%), тенденции к снижению летальности (2,8 против 5,03%), достоверному уменьшению числа больных с абсцедирующим холангитом (2,8 против 13,4%), гемобилией (0 против 4,5%), развитием рестриктур (6,4 против 11,8%), заставляющих проводить повторные вмешательства, улучшению качества жизни. Прецизионный анастомоз выполнили у 84,2% больных.

Каркасный анастомоз с применением СТД должен применяться преимущественно при внутривенно расположенных стриктурах долевых и сегментарных ЖП, невозможности иссечения всех рубцовых тканей, образования площадки ЖП необходимых размеров (1,2–1,5 см), наличии гнойных образований в области создаваемого анастомоза (абсцесс, нагноившаяся билама, гематома), циррозе печени с портальной гипертензией. В настоящее время 15,8% больных с РСЖП нуждаются в применении СТД.

Образование рестриктур связано с наложением прецизионного анастомоза при наличии показаний к использованию СТД, дренированием одного

долевого протока при необходимости введения СТД в оба внутривенных ЖП, а также невыполнением необходимых технических приемов при создании прецизионного БДА. Рестриктуры возникают у 6,4% больных РСЖП.

Особое внимание хирурга должны привлекать больные с внутривенной локализацией стриктур, которые, как правило, переносят большее количество неуспешных операций в анамнезе, поступают в тяжелом состоянии, нуждаются в проведении технически более сложных вмешательств и обуславливают основное число неудовлетворительных результатов.

Литература

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Чевокин А.Ю. Операции при рубцовых стриктурах желчных протоков // Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. / Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. — М.: Видар, 2009. — С. 558.
2. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Чевокин А.Ю. и др. Причины развития, диагностика и лечение стриктур долевых и сегментарных печеночных протоков // Хирургия. — 2005. — № 8. — С. 64–70.
3. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Карагюлян С.Р. Рубцовые стриктуры желчных протоков. — М.: Медицина, 1982. — 240 с.
4. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевокин А.Ю. Лечение рубцовых стриктур печеночных протоков // Анналы хирургической гепатологии. — 2000. — Т. 5, № 2. — С. 105–111.
5. Малярчук В.И., Пауткин Ю.Ф. Хирургия доброкачественных заболеваний внепеченочных желчных протоков. — М., 2002.
6. Ситенко В.М., Нечай А.М. Постхолецистэктомический синдром и повторные операции на желчных путях. — Л.: Медицина, 1972.
7. Шалимов А.А., Копчак В.М., Сердюк В.П. и др. Рубцовые стриктуры желчных протоков: наш опыт хирургического лечения // Анналы хирургической гепатологии. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 85–89.
8. Goetze O. Die transhepatische Damerdrainage bei der hohen Gallengangsstenose // Langenbecks Arch. Klin. Chir. — 1951. — Vol. 270. — P. 97–101.
9. Hwang S. Treatment of recurrent bile duct stricture after primary reconstruction for laparoscopic cholecystectomy-induced injury // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2008. — Vol. 18. — P. 445–448.
10. Lillemoe K.D., Melton G.B., Cameron J.L. et al. Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 232. — P. 430–441.
11. Pottakkat B. Recurrent bile duct stricture: causes and long-term results of surgical management // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. — 2007. — Vol. 14, N 2. — P. 171–176.
12. Pradery R.C. Twelve years experience with transhepatic intubation // Ann. Surg. — 1974. — Vol. 179, N 6. — P. 937–940.
13. Saypol G., Kurian K. A technique of repair of stricture of the bile duct // Surg. Gynecol. Obstet. — 1969. — Vol. 128. — P. 1071–1076.
14. Smith R. Strictures of the bile duct // Proc. R. Soc. Med. — 1969. — Vol. 62. — P. 131–137.

Е.Н. Герман

аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

М.В. Маевская

д.м.н., профессор, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

О.И. Андрейцева

к.м.н., научный сотрудник Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

В.Т. Ивашкин

д.м.н., профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

А.В. Чжао

д.м.н., профессор, руководитель Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНЫХ СТАДИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Цель. Изучение роли отдельных белков вируса гепатита В (антител к кор-антигену вируса гепатита В – anti-HBсog класса IgG) в прогрессирующем повреждении печени у лиц с хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы. В исследование включены 2934 пациента, у которых были изучены спектр маркеров вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С. По результатам этих иммунологических тестов оценивалась распространенность маркеров латентной инфекции вирусом гепатита В у лиц с положительными anti-HCV и без таковых. Для изучения роли anti-HBсog в хроническом прогрессирующем повреждении печени из общего количества пациентов с хронической инфекцией вирусом С были случайным образом выбраны 80 человек. Вклад латентной инфекции вирусом гепатита В в развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) оценивался у 28 пациентов после ортотопической трансплантации печени по поводу хронической инфекции вирусом гепатита С.

Результаты. Серологические маркеры HBV- и/или HCV-инфекции были обнаружены у 28% обследованных. Носительство anti-HBcor IgG достоверно чаще регистрировалось у пациентов, имевших анти-HCV-антитела (81 против 17% у не имеющих анти-HCV-антител, $p < 0,05$). Достоверных взаимосвязей между носительством anti-HBcor антител и активностью печеночного процесса выявлено не было. У реципиентов трансплантата печени по поводу хронической HCV-инфекции HBV-ДНК в ткани печени выявлялось при отсутствии HBs-антигена. Наличие anti-HBcor антител было сопряжено с тенденцией к увеличению риска гепатоцеллюлярной карциномы у больных HCV-инфекцией.

Заключение. Целесообразно тщательное обследование на наличие анти-HCV-антител и маркеров HBV-инфекции у потенциальных доноров трансплантата печени.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, исходы, цирроз печени, трансплантация печени

Aim. Assessment of role of HBV viral proteins in liver disease progression in chronic HCV-infected patients.

Methods. 2934 patients were included into the study, in whom serological markers of HBV- and HCV-infection were evaluated. 80 patients were randomly selected for determination of role of anti-HBcor in progression of HCV-induced chronic liver disease. Role of latent HBV-infection in development of hepato-cellular carcinoma was assessed in 28 liver transplant recipients with chronic HCV-infection.

Results. Serological markers of HBV- and/or HCV-infection were detected in 28%. Presence of anti-HBcor IgG was significantly oftener registered in patients with anti-HCV-antibodies (81 vs 17% in absence of anti-HCV-antibodies, $p < 0,05$). Presense of anti-HBcor antibodies did not influenced significantly the activity of liver damage. In HCV-infected liver transplant recipients HBV DNA in liver tissue could be detected in absence of HBs-antigene. anti-HBcor was associated with trend of increasing of risk of hepato-cellular carcinoma development.

Conclusion. All potential liver donors should be examined for anti-HBV- and anti-HCV-antibodies presence.

Key words: chronic HCV-infection, outcomes, liver cirrhosis, liver transplantation

Введение

Хронические вирусные заболевания печени широко распространены и представляют серьезную проблему здравоохранения во всем мире. Миллионы людей инфицированы вирусами гепатита В или С, и очень часто болезнь протекает скрыто, бессимптомно, вынуждая больного обращаться за медицинской помощью только на самых поздних стадиях. Кроме того, многие люди вообще не знают о существовании вирусов гепатита или считают, что это заболевание непобедимо, и избегают общения с врачом. Малый объем знаний пациента о вирусах гепатита в сочетании с отсутствием четко описанных симптомов отодвигает встречу пациента и врача на неопределенный срок. Такое печальное стечение обстоятельств привело к тому, что в современном мире большое количество пациентов нуждается не только в тщательном наблюдении и назначении противовирусной терапии, но и в проведении такого радикального лечения, как трансплантация печени. Тем не менее факт включения в лист ожидания трансплантации печени не гарантирует проведение операции в ближайшее время и нередко случаи, когда пациенты погибают, так и не дождавшись спасительной

операции. Одна из основных причин, обуславливающих сохраняющуюся высокую смертность в листах ожидания — дефицит донорских органов. Для того чтобы изменить сложившуюся ситуацию последние годы в Российской Федерации широко обсуждается вопрос пересмотра существующих критериев выбора потенциальных доноров в сторону их расширения [4]. Учитывая, что на этапе зарождения трансплантологии как науки и одного из уникальных направлений медицины были сформулированы строгие критерии отбора доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, многие потенциальные доноры отвергались. В случае же пересмотра критериев отбора и формирования законодательной базы необходимо опираться на глубокие знания проблемы и медицинские исследования, доказывающие безопасность и обоснованность расширения группы доноров. В литературе и клинической практике долгое время обсуждается факт использования органов субоптимальных доноров. Применительно к пациентам из листа ожидания трансплантации печени это означает, что в качестве донора для больного с терминальной стадией заболевания печени в исхо-

де хронически протекающей инфекции вирусом гепатита С может, например, выступать человек, инфицированный тем же вирусом гепатита.

Важно отметить, что, по данным ряда проведенных исследований [3, 8, 15, 21, 25], у значительной части лиц, инфицированных вирусом гепатита С, в отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в сыворотке крови определяются его другие маркеры, в частности антитела к кор-антигену (anti-HBcor). Известно, что при всех формах хронической инфекции вирусом гепатита В обязательным ее условием служило наличие в сыворотке крови HBsAg [6]. Исчезновение HBsAg и появление антител к нему рассматривались как признаки освобождения организма от вируса, т. е. выздоровление. Однако установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBsAg и наличие к нему антител (anti-HBs), в ткани печени и сыворотке крови может обнаруживаться ДНК вируса гепатита В (HBV DNA) [1, 20]. При этом в сыворотке могут определяться маркеры перенесенной инфекции (антитела к антигенам вируса, прежде всего anti-HBcor класса IgG). Такой вариант по современным критериям назван латентной инфекцией вирусом гепатита В [21]. Противоречивая информация в данной области послужила основанием для выполнения научного исследования. Целью настоящего исследования стало изучение роли отдельных белков вируса гепатита В (антител к кор-антигену вируса гепатита В – anti-HBcor класса IgG) в прогрессирующем повреждении печени у лиц с хронической инфекцией вирусом гепатита С.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью разрабатывался архивный материал иммунологической лаборатории Клинического центра и архив клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 (2006–2009 гг.) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование были включены 2934 пациента, находившихся на лечении в клинике с 01.01.2006 по 01.01.2009 г. У пациентов исследовали спектр маркеров вируса гепатита В и антитела к вирусу гепатита С. По результатам этих иммунологических тестов оценивали распространенность маркеров латентной инфекции вирусом гепатита В у лиц с положительными anti-HCV и без таковых.

Для изучения роли anti-HBcor в хроническом прогрессирующем повреждении печени из общего количества пациентов с хронической инфекцией вирусом С были случайным образом выбраны 80 человек.

Вклад латентной инфекции вирусом гепатита В в развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) оценивался у 28 пациентов после ортотопической трансплантации печени по поводу хронической

инфекции вирусом гепатита С (половине пациентов ортотопическая трансплантация печени произведена в связи с наличием гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени вирусной этиологии). Результаты получены на основании тщательного изучения проведенного обследования и историй болезней пациентов Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (2006–2009 гг.) и последующей статистической обработки данных.

Определение HBV DNA в ткани печени проводили у 21 HBsAg-негативного пациента. Исследование HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени пациентов с отрицательным HBsAg проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Все пациенты находились на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Московском городском центре трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

План обследования пациентов включал использование физикальных методов, лабораторных тестов, в том числе полный спектр серологических маркеров вирусов гепатитов В и С, исследование АФП. Оценивали результаты инструментальных методов – ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопия; при наличии показаний выполняли компьютерную и магнитно-резонансную томографию. Кроме того, с целью морфологической верификации диагноза по показаниям выполняли пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологические аспекты распространенности маркеров инфекции вирусом гепатитов В и С оценивали при детальном изучении медицинской документации 2934 пациентов. У пациентов клиники в качестве скрининговых иммунологических тестов исследовали наличие антител к вирусу гепатита С (Anti-HCV) и спектр маркеров вируса гепатита В. При этом у 28% пациентов обнаружены положительные иммунологические маркеры инфекции вирусом гепатита В и/или С. Наши результаты показывают, что в исследуемой популяции почти каждый четвертый пациент был в контакте с вирусом гепатита В (у 4% в сыворотке крови определялся HBsAg, у других – антитела к антигенам вируса гепатита В), а почти каждый 10-й был в контакте с вирусом гепатита С. Важно отметить, что $\frac{2}{3}$ лиц с положительными антителами к вирусу гепатита С имели в сыворотке крови антитела к антигенам вируса гепатита В, что составляет 6% от общего числа пациентов клиники (рис. 1).

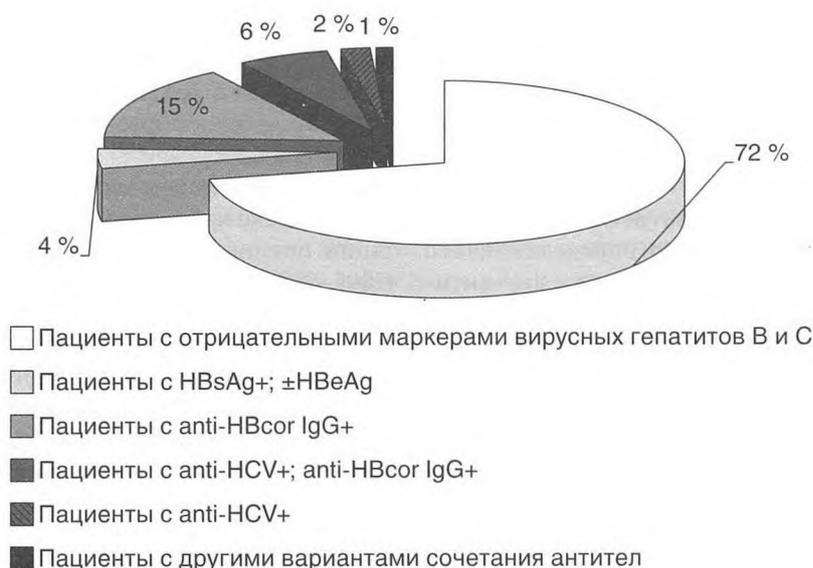


Рис. 1. Распространенность серологических маркеров вирусов гепатитов В и С среди пациентов многопрофильной клиники (n=2934)

Клинические особенности подобных пациентов представляют существенный интерес с точки зрения оптимизации их тактики ведения. Нами была проанализирована распространенность антител к кор-антигену вируса гепатита В среди лиц с антителами к вирусу гепатита С и без таковых для того, чтобы оценить достоверность такого сочетания. Были обработаны результаты иммунологического тестирования пациентов, наблюдавшихся в клинике с исключением из этой формы анализа HBsAg-позитивных лиц. Оставшихся разделили на 2 группы: с антителами к вирусу гепатита С – 221 человек и без таковых – 2559 человек. Результаты анализа показали, что антитела к кор-антигену (anti-HBcor IgG) вируса гепатита В достоверно чаще встречались у лиц, инфицированных вирусом гепатита С (81%). Среди пациентов без антител к вирусу гепатита С этот феномен обнаружен в 17%, разница достоверна ($p < 0,05$).

Соответственно такое сочетание серологических маркеров можно считать значимым и пациенты нуждаются в дальнейшем изучении. С этой целью мы включили в исследование 80 пациентов с инфекцией вирусом гепатита С на стадии хронического гепатита и цирроза печени.

В исследование были включены 39 женщин и 41 мужчина, средний возраст составил $46,95 \pm 13,93$ года. У всех пациентов в сыворотке крови были обнаружены антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV) и РНК вируса гепатита С (HCV RNA). У 40% пациентов диагностирован хронический гепатит и у 60% – цирроз печени различного класса по классификации Child-Pugh.

В связи с тем, что при анализе серологических маркеров у 46 пациентов определялись антитела к

кор-антигену вируса гепатита В, дальнейший анализ течения заболевания проводили именно у этих пациентов. Группу сравнения составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С (n=34) без каких-либо маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови. Группы пациентов достоверно не отличались по возрасту ($p=0,119$) и полу ($p=0,368$). В группах оценивали показатели биохимической активности и стадию заболевания печени. В исследуемых группах мы сравнили медианы АЛТ и АСТ. Достоверных различий получено не было, т.е. присутствие антител к кор-антигену вируса гепатита В не влияет на биохимическую активность хронической инфекции вирусом гепатита С ($p=0,271$; $p=0,755$ соответственно). Чтобы понять, влияют ли антитела к кор-антигену вируса гепатита В на тяжесть заболевания печени, мы распределили пациентов в каждой анализируемой группе в зависимости от стадии заболевания. В 1-й группе пациенты с хроническим гепатитом составили 48%, с циррозом печени – 52%. Во 2-й группе хроническим гепатитом страдали 53% больных, цирроз печени диагностирован у 47%. Достоверных различий между группами обнаружено не было ($p=0,942$).

Также нами были изучены прогностические факторы с использованием такого показателя, как относительный риск развития заболевания в зависимости от того или иного фактора. В нашем исследовании мы изучали риск развития цирроза печени у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и циркулирующими антителами к кор-антигену вируса гепатита В по сравнению с аналогичными пациентами, но без данных антител в сыворотке крови. Отношение шансов,

равное 1, указывает, что существует один и тот же риск в подверженной изучаемому фактору группе и в неподверженной. Отношение шансов больше 1, как в нашем случае (1,23; $p=0,651$), указывает, что риск развития цирроза печени несколько выше, хотя и не достоверно, в 1-й группе. Таким образом прослеживается тенденция, что антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В могут влиять на тяжесть течения заболевания печени, однако этот феномен требует дальнейшего изучения.

Кроме того представляет интерес роль серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBcor IgG) в риске развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С. С этой целью в исследование были включены 28 человек (9 женщин, 19 мужчин). Средний возраст пациентов составил $48,2 \pm 9,088$ года. Все пациенты находились на лечении в Московском городском центре трансплантации печени с терминальной стадией заболевания печени HCV-этиологии, включая ГЦК. Группу исследования составили 11 пациентов с антителами к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови. Группу сравнения соответственно составили пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С ($n=17$) без маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови. Пациенты обеих групп достоверно не отличались по полу и возрасту ($p=0,280$; $p=0,492$ соответственно).

Для того чтобы понять, влияют ли антитела к кор-антигену вируса гепатита В на развитие ГЦК, была проведена стратификация пациентов по этому признаку. В 1-й группе пациенты с циррозом печени составили 45%, пациенты с ГЦК – 55%. Во 2-й группе пациенты с циррозом печени – 53%, ГЦК – 47%. В ходе анализа не получено значимой линейной связи между развитием гепатоцеллюлярного рака и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В ($p=0,712$).

При оценке прогностического риска развития ГЦК в зависимости от наличия антител к кор-антигену вируса гепатита В отношение шансов составило 1,35; $p=0,669$, разница недостоверна.

Изучение HBV DNA в ткани печени у HBsAg-негативных лиц проводилось у 21 пациента, из них 10 пациентов находились в отделении гепатологии клиники пропедевтики, 11 были донорами печени Московского городского центра трансплантации печени. Следует отметить, что в Российской Федерации для потенциального донора исследование полного спектра маркеров вируса гепатита В* не считается строго обязательным, у них определяется только HBsAg в сыворотке крови.

В процессе исследования всем пациентам (21 человек) сыворотка крови тестировалась на полный спектр серологических маркеров вируса гепатита В, у всех пациентов были обнаружены антитела к кор-антигену вируса гепатита В. У этих HBsAg-негативных, anti-HBcIgG-позитивных пациентов исследовалась HBV DNA в сыворотке крови и ткани печени. При этом HBV DNA не обнаружена ни в одном из образцов сыворотки, но выявлена в ткани печени у 3 исследуемых пациентов. Таким образом, было установлено, что примерно у каждого третьего пациента при отсутствии HBsAg в сыворотке крови в ткани печени можно обнаружить HBV DNA. Этот факт требует дальнейшего изучения на группах пациентов большего объема.

Другая часть пациентов (потенциальные доноры печени) тестировалась на полный спектр маркеров вируса гепатита В в сыворотке крови, однако объектом пристального внимания служил только HBsAg, при положительном результате вопрос органного донорства снимался. У 3 из 11 пациентов обнаружена HBV DNA в сыворотке крови. Известно, что наличие генетического материала вируса гепатита В в печени донора может привести к развитию гепатита *de novo* у реципиента. Во избежание подобного осложнения целесообразно внести изменения в перечень обязательных тестов для потенциальных доноров: всем потенциальным донорам целесообразно исследовать спектр маркеров вируса гепатита В и HBV DNA как в сыворотке крови, так и в ткани печени. Тем не менее в связи с дефицитом донорских органов трансплантация печени реципиентам без маркеров инфекции вирусом гепатита В в сыворотке крови возможна от anti-HBcor IgG-позитивных доноров при условии соблюдения мер профилактики развития гепатита *de novo*. В частности все реципиенты должны быть вакцинированы, и уровень anti-HBs в сыворотке крови не должен быть ниже 200 МЕ/мл.

Общепризнанно, что вирусы гепатита В и С имеют общие пути передачи и не обладают непосредственным цитопатическим действием на клетку [6, 7], что может приводить к одномоментному заражению 2 вирусами. При одномоментном заражении, как правило, доминирует вирус гепатита С, что проявляется его репликацией в сыворотке крови, ткани печени и других органах. О контакте с вирусом гепатита В в такой ситуации чаще всего свидетельствуют его серологические маркеры – антитела к антигенам, в частности к кор-антигену (anti-HBcor IgG) [9, 11, 21]. Следует отметить, что, несмотря на большие достижения молекулярной биологии и медицины в течение последних 10 лет, многие вопросы в этой области остаются открытыми. Среди интересующих исследователей направлений условно можно выделить 2, тесно связанные между собой, – эпидемиологическое и терапевтическое.

* Спектр маркеров вируса гепатита В: HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В, anti-HBs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, HBeAg – е-антиген вируса гепатита В, anti-HBe – антитела к е-антигену вируса гепатита В, anti-HBcor – антитела к кор-антигену.

Изучение заболеваемости острыми и хроническими формами инфекции вирусом гепатита С, в том числе и у пациентов с антителами к антигенам вируса гепатита В в сыворотке крови, показало, что важнейшей особенностью болезни можно считать преимущественно ее скрытое, бессимптомное течение. Такие пациенты не предъявляют жалоб, а об изменениях в иммунологических тестах крови узнают, как правило, случайно, иногда через много лет после контакта с возможным фактором риска инфицирования (например, переливание крови, оперативное лечение, эпизоды внутривенного введения психоактивных веществ); часто указания на воздействие провоцирующего фактора в анамнезе отсутствуют. Оставаясь в течение долгого периода времени без медицинского наблюдения, такие пациенты как потенциальный источник инфекции подвергают опасности себя и окружающих. Кроме того, лица с таким заболеванием печени могут длительное время не предъявлять никаких жалоб и чувствовать себя здоровыми, что служит причиной их позднего обращения к врачу, часто единственным методом радикального лечения в таком случае служит трансплантация печени. Важно отметить, что у трансплантированных пациентов в случае финальных стадий вирусного повреждения печени предотвратить инфицирование трансплантата бывает очень сложно, нередко — невозможно [2]. Попадание вируса в трансплантат происходит интраоперационно во время венозной реперфузии. Принимая во внимание дефицит донорских органов как в мире, так и в нашей стране возник вопрос об использовании пула субоптимальных доноров, в частности, anti-HCV-положительных. Однако данные проведенных исследований показали, что самая высокая распространенность латентной HBV-инфекции была обнаружена именно среди HCV-положительных больных [9, 11, 15, 20, 21]. По результатам собственного исследования, среди пациентов с отрицательным HBsAg и антителами к вирусу гепатита С частота антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBc_{tot} IgG) составляет 81%, что достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у anti-HCV-негативных пациентов — 17% соответственно ($p < 0,05$). Кроме того с 95% вероятностью можно полагать, что истинный процент лиц с положительными anti-HBc IgG колеблется в популяции пациентов с антителами к вирусу гепатита С в частотном интервале от 80,5 до 86%. Истинный процент лиц с антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBc IgG) без маркеров инфекции вирусом гепатита С (anti-HCV) встречается в нашей популяции у 15,5—18,5% лиц. Полученные результаты не противоречат литературным данным и отражают масштабы распространенности сочетанной инфекции вирусом гепатита В и вирусом гепатита С.

В исследованиях *in vitro* было ясно продемонстрировано, что HCV-инфекция существенно ингибирует репликацию HBV [12, 23, 24]. В частности HBV DNA выявляется приблизительно у трети HBsAg отрицательных пациентов с HCV-инфекцией в Средиземноморском бассейне и еще чаще в дальневосточном регионе и азиатских странах [10, 14, 16, 19, 26, 27].

В представленной работе HBV DNA обнаружена у 6 (28,6%) из 21 пациента с отрицательным HBsAg в сыворотке крови. Эти результаты также согласуются с литературными данными и доказывают значимость изучаемой проблемы. Вопрос становится особенно актуальным в аспекте органного донорства, в частности обследования потенциальных доноров печени, которым в настоящее время в обязательном порядке исследуется только HBsAg. При отрицательном HBsAg и соответствии другим критериям донорский орган считается адекватным, в то же время существует проблема развития гепатита *de novo* у реципиента, одним из источников инфекции в таком случае может служить латентная инфекция вирусом гепатита В в донорском органе. Этой проблемой в настоящее время занимаются во всем мире и в нашей стране, в частности в Московском городском центре трансплантации печени, где эти случаи не единичны. Накопленный клинический опыт и данные нашего исследования могут послужить основанием для пересмотра спектра обязательных тестов потенциальных доноров печени с целью снижения риска развития гепатита *de novo* у реципиента. В настоящее время исследования в этой области продолжаются. На первый взгляд может возникнуть некоторое противоречие. С одной стороны, необходимо расширить показания к использованию органов от субоптимальных доноров, с другой — сделать критерии отбора более жесткими. Избежать этого противоречия можно только в том случае, если четко дифференцировать реципиентов. Например, пациенты с ГЦК на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С имеют очень высокий шанс летальности в листе ожидания трансплантации печени в условиях дефицита донорских органов. Именно для них вопрос субоптимального донора чрезвычайно важен. Можно ли именно для этой категории пациентов рассматривать трансплантацию печени от реципиента с серологическими маркерами вирусов гепатита В и С? В этом случае необходимо оценить влияние маркеров инфекции вирусом гепатита В (anti-HBc IgG) на течение заболевания печени, обусловленного инфекцией вирусом гепатита С. По данным литературы, при изучении гистологических препаратов пациентов с сочетанной инфекцией (HCV и латентной HBV) и пациентов с моноинфекцией (HBV или HCV) было отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА), а также степень фиброза выше в 1-й группе. Кроме того некоторые исследования

показали, что у пациентов с коинфекцией чаще обнаруживаются более тяжелые формы цирроза печени, чаще происходит декомпенсация заболевания по сравнению с группой моноинфицированных лиц [27]. Однако существует и другое мнение: наличие сочетанной инфекции не отражается на течении заболевания и состоянии ткани печени [13, 17, 18, 27]. В ходе нашего исследования не установлено значимой корреляционной связи между антителами к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови и уровнем АЛТ, АСТ, а также тяжестью заболевания печени. По данным проведенного исследования не выявлено статистически значимых отличий в уровне активности АЛТ ($p=0,271$) и АСТ ($p=0,755$) у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В и лиц без этих антител в сыворотке крови. Такие результаты позволили сформулировать положение, что среди пациентов многопрофильной клиники с отрицательным HBsAg и наличием маркеров вируса гепатита С антитела к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) не оказывают влияния на биохимическую активность заболевания. Кроме того, в ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между стадией заболевания печени и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В в сыворотке крови ($p=0,409$).

Результаты нашей работы свидетельствуют в пользу точки зрения об отсутствии достоверных отличий в характере течения болезни печени пациентов с антителами к вирусу гепатита С в сочетании с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и лиц без серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В. Однако при оценке прогностических величин, таких как относительный риск и оценочное отношение шансов, наблюдается тенденция к несколько более высокому риску развития тяжелых поражений печени в группе с маркерами инфицирования 2 вирусами. Важно отметить, что, несмотря на наличие этой тенденции, различия нельзя считать достоверными ($p=0,651$ – цирроз печени; $p=0,669$ – ГЦК). Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Вирусы гепатита В и С обладают онкогенным потенциалом. В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2003 по 2008 г. За данный период времени в клинике проходили лечение 455 больных циррозом печени различной этиологии, из них у 19 (4,2%) была выявлена ГЦК [5]. При анализе этиологической структуры болезней печени, осложнившихся ГЦК, было показано, что в 63,2% опухоль разви-

валась при хроническом течении инфекции вирусами гепатита В и С. В этом исследовании было показано, что число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных циррозом печени. Эти данные в целом отражают общемировую тенденцию.

Механизм канцерогенеза при инфекции HBV до конца не изучен. Известно, что опухоль развивается на фоне длительно протекающего воспаления в ткани печени, сопровождающегося ускоренной регенерацией гепатоцитов. Внедрение вирусной ДНК приводит к возникновению точечных мутаций, делеций и транслокаций в различных локусах и в то же время повышает восприимчивость ДНК клеток к факторам внешней среды. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию. Возможно также, что вирус влияет на их регуляторные механизмы, что приводит к нарушению стабильности генома гепатоцитов [1, 3].

Воздействие вируса гепатита С на ткань печени аналогично таковому при HBV инфекции и выражается в развитии фиброза и цирротических изменений. Значительную роль, как и при HBV инфекции, играет возраст пациента к моменту инфицирования, а также пол, курение, употребление алкоголя, коинфекция вирусом гепатита В, сопутствующие заболевания. РНК вируса гепатита С не способна встраиваться в геном клеток печени, поэтому как возможный механизм развития опухоли рассматривается, помимо цирротической трансформации, еще и торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК [15]. Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии при получении устойчивого вирусологического ответа было отмечено значительное уменьшение риска развития ГЦК, как и в случае HBV-инфекции [5]. В нашей работе не выявлено значимой корреляционной связи между антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) в сыворотке крови и гепатоцеллюлярным раком ($p=0,712$). Однако при оценке прогностических величин вновь, как и в случае с развитием цирроза печени, отмечается тенденция к увеличению риска развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С и серологическими маркерами anti-HBcor IgG в сыворотке крови ($p=0,669$). Полученные данные прогностических тестов требуют дальнейшего изучения в ходе проведения длительных проспективных исследований.

Принимая во внимание результаты нашего исследования, направленного на изучение роли антител к кор-антигену вируса гепатита В в прогрессирующем заболевании печени у лиц с анти-

телами к вирусу гепатита С в сыворотке крови, можно сделать вывод, что именно вирус гепатита С служит у пациентов с таким серологическим профилем самым агрессивным фактором, вызывающем повреждение печени. Следует отметить, что при участии в трансплантологии субоптимальных доноров (например, инфицированных вирусом гепатита С) на первый план выходит определение степени поражения печени. Ряд авторов считает первостепенным проведение гистологического исследования органа потенциального донора. При наличии низкого индекса гистологической активности (ИГА) и степени фиброза разрешается использование печени при ортотопической трансплантации. Согласно нашим результатам, сочетанное поражение печени – наличие anti-HBcorIgG в сыворотке крови у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С – не влияет на биохимическую активность и тяжесть заболевания печени. Эти данные важны для принятия решения об участии в операции по ортотопической трансплантации печени органа от anti-HCV- и anti-HBcorIgG позитивных доноров.

Учитывая высокую распространенность серологических маркеров вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) среди лиц с антителами к вирусу гепатита С, в аспекте решения вопроса о расширении критериев для использования органов от субоптимальных доноров важно отметить следующее. Лица с антителами к антигенам вируса гепатита В и гепатита С в сыворотке крови могут быть рассмотрены в качестве доноров для реципиентов с терминальными стадиями заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С. Наиболее обосновано проведение ортотопической трансплантации печени с участием таких доноров для реципиентов с гепатоцеллюлярным раком на фоне хронической инфекции вирусом гепатита С.

Пациенты с хронической инфекцией вирусом гепатита С и антителами к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) должны более тщательно наблюдаться на предмет прогрессирования заболевания печени и развития ГЦК по сравнению с лицами без серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В. Обоснованием такой тактики ведения пациентов служат полученные данные о тенденции к более высокому риску развития у них терминальных стадий заболевания печени.

В ходе исследования не получено данных, отражающих достоверную связь между биохимической активностью, стадией заболевания печени и наличием антител к кор-антигену вируса гепатита В (anti-HBcor IgG) в сыворотке крови. Это дает основания в настоящее время воздерживаться от проведения этим пациентам противовирусного лечения по поводу инфекции вирусом гепатита В и сосредоточить свое внимание только на хронической инфекции вирусом гепатита С.

В Российской Федерации строго обязательными тестами при решении вопроса об ортотопической трансплантации печени считаются определение антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) и поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), в том числе и у потенциального донора. Целесообразен пересмотр критериев для потенциальных доноров, таким лицам необходимо определение спектра серологических маркеров вируса гепатита В (anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM, IgG)) и исследование ДНК вируса гепатита В в сыворотке крови и ткани печени. Обоснованием этого положения служит статистически значимая доля пациентов с отрицательным HBsAg в сыворотке крови и обнаруженной ДНК в ткани печени, что может служить источником гепатита *de novo* в трансплантате. В условиях дефицита донорских органов и высокой летальности в листах ожидания центров трансплантации лица с антителами к кор-антигену вируса гепатита В и антителами к вирусу гепатита С могут рассматриваться в качестве доноров для пациентов определенных групп, например, для больных с терминальными поражениями печени в исходе того же этиологического фактора или с ГЦК.

Литература

1. *Абдурахманов Д.Т.* Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – Vol. 6. – С. 31–37.
2. *Андрейцева О.И.* Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 25–27.
3. *Галимова С.Ф., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к лечению больных хроническим гепатитом В // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2009. – № 3. – С. 14–16.
4. *Ермолов Е.С., Чжао А.В., Гуляев В.А.* и др. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2006. – № 3. – С. 72.
5. *Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др.* Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 4–16.
6. *Подымова С.Д.* Болезни печени: Руководство для врачей. 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 23.
7. *Boonstra A., Woltman A.M., Janssen H.L.* Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections // Clin. Gastroenterol. Best Pract. Res. – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 1049–1061.
8. *Brechot C., Hadchouel M., Scotto J. et al.* State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases //

- Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 3906–3910.
9. Brechot C., Thiers V., Kremsdorf D. et al. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely «occult»? // Hepatology (Baltimore). — 2001. — Vol. 34. — P. 194–203.
 10. Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G., et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 22–26.
 11. Chemin I., Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections // J. Clin. Virol. — 2005. — Vol. 34. — P. 515–521.
 12. Chen S.Y., Kao C.F., Chen C.M. et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 591–607.
 13. Chevrier M.C., St-Louis M., Perreault J. et al. Detection and characterization of hepatitis B virus of anti-hepatitis B core antigen-reactive blood donors in Quebec with an in-house nucleic acid testing assay // Transfusion. — 2007. — Vol. 47, N 10. — P. 1794–1802.
 14. Fukuda R., Ishimura M., Kushiya Y. et al. Hepatitis B virus with X gene mutations is associated with the majority of serologically «silent» non-b non-c chronic hepatitis // Microbiol. Immunol. — 1996. — Vol. 40. — P. 481–488.
 15. Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications // J. Viral Hepat. — 2002. — Vol. 9. — P. 243–257.
 16. Koike K., Kobayashi M., Gondo M. et al. Hepatitis B virus DNA is frequently found in liver biopsy samples from hepatitis C virus-infected chronic hepatitis patients // J. Med. Virol. — 1998. — Vol. 54. — P. 249–255.
 17. Kreutz C. Molecular, immunological and clinical properties of mutated hepatitis B viruses // J. Cell. Mol. Med. — 2002. — Vol. 6. — P. 113–143.
 18. Larghi A., Leffler D., Frucht H. et al. Hepatitis B virus reactivation after kidney transplantation and new onset lymphoma // J. Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36. — P. 276–280.
 19. Pollicino T., Squadrito G., Cerezia G. et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 102–110.
 20. Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 160–170.
 21. Raimondo G., Balsano C., Craxi A. et al. Occult hepatitis B virus infection // Dig. Liver Dis. — 2000. — Vol. 32. — P. 822–826.
 22. Saito H., Masuda T., Tada S. et al. Hepatocellular carcinoma in Keio affiliated hospitals — diagnosis, treatment, and prognosis of this disease // Keio J Med. — 2009. — Vol. 58, N 3. — P. 161–175.
 23. Schuttler C.G., Fiedler N., Schmidt K. et al. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37. — P. 855–862.
 24. Shih C.M., Lo S.J., Miyamura T. et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells // J. Virol. — 1993. — Vol. 67. — P. 5823–5832.
 25. Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // Lancet Infect. Dis. — 2002. — Vol. 2. — P. 479–486.
 26. Uchida T., Kaneita Y., Gotoh K. et al. Hepatitis C virus is frequently coinfecting with serum marker-negative hepatitis B virus: probable replication promotion of the former by the latter as demonstrated by *in vitro* cotransfection // J. Med. Virol. — 1997. — Vol. 52. — P. 399–405.
 27. Villa E., Grottola A., Buttafoco P. et al. Evidence for hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C with and without serological markers of hepatitis B // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 8–13.

П.Ф. Литвицкий

д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ И ТЕРМИНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ. ШОК

В лекции приводятся современные представления об экстремальных и терминальных состояниях, их видах, сходстве и отличиях; этиологии, ключевых общих звеньях патогенеза, стадиях, основных проявлениях, принципах и методах лечения экстремальных состояний и об одном из экстремальных состояний – шоке.

Ключевые слова: экстремальные состояния, терминальные состояния, патогенез шока, сладж-синдром, «шоковые легкие», «шоковая почка», «шоковая печень», принципы лечения

Modern view on extreme and terminal conditions with special emphasis on etiology, pathogenesis and approaches to treatment are described.

Key words: extreme conditions, terminal conditions, pathogenesis of shock, sludge-syndrome, «shock lung», «shock kidney», «shock liver», treatment

Академик Е.М. Тареев продуктивно разрабатывал проблемы патологии печени, почек, крови, сердечно-сосудистой системы, формирования их недостаточности, участия в возникновении, развитии и исходах уремических и коматозных состояний, шока.

Эта лекция – знак доброй памяти о крупном Ученом и... Человеке!

Организм человека нередко подвергается воздействию различных экзогенных и эндогенных экстремальных факторов (воздействий чрезвычайной силы, продолжительности и/или необычного, непривычного для этого человека характера). Действие экстремального агента приводит к развитию состояния либо адаптации к данному фактору, либо экстремального, критического, неотложного состояния.

Экстренная адаптация характеризуется инициацией механизмов защиты, компенсации и восстановления утраченных или поврежденных структур и их функций. Этот процесс получил название адаптационного синдрома [1, 4]. Адаптивные механизмы, как правило, препятствуют расстройству жизнедеятельности организма, а также сдвигу его важнейших параметров и констант за границы нормального диапазона.

Экстремальные и терминальные состояния

Экстремальные состояния – общие тяжелые состояния организма. Они развиваются под действием экстремальных факторов внешней и/или внутренней среды и характеризуются значительными расстройствами жизнедеятельности организма, чреватые смертью.

Экстремальные состояния проявляются, как правило, предельной активацией и, нередко, последующим истощением механизмов адаптации, грубыми расстройствами функций органов и физиологических систем и в связи с этим требуют неотложной врачебной помощи. К наиболее частым и клинически значимым экстремальным состояниям относят коллапс, шок и кому.

От экстремальных необходимо отличать терминальные состояния, которые представляют собой

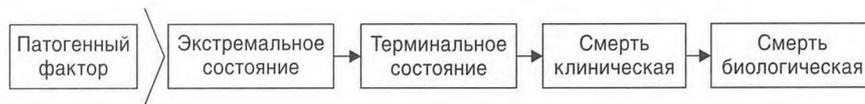


Рис. 1. Этапы расстройств жизнедеятельности организма при действии патогенного фактора

конечные этапы жизни организма, пограничное состояние между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания – преагонию, агонию, клиническую смерть, а также начальный этап состояния после успешной реанимации. Терминальные состояния обычно являются следствием неблагоприятного течения экстремальных состояний. Если при терминальном состоянии не проводится интенсивных врачебных мероприятий или они неэффективны, то развивается клиническая и далее – биологическая смерть (рис. 1).

Сходство и отличия экстремальных и терминальных состояний. Экстремальные и терминальные состояния имеют ряд общих признаков. К ним относятся общие причины, сходные ключевые звенья патогенеза, пограничное положение между жизнью и смертью. И экстремальные, и терминальные состояния чреваты гибелью организма и требуют неотложной врачебной помощи. Несмотря на общие черты, обе группы состояний качественно отличаются друг от друга. Отличия между экстремальными и терминальными состояниями приведены в табл. 1.

Общая этиология экстремальных состояний

Экстремальные факторы отличаются от других патогенных агентов тем, что оказывают в данных условиях и при действии на данный организм крайне высокий, предельно интенсивный, часто разрушительный эффект. По происхождению экстремальные факторы разделяют на экзогенные и эндогенные.

Экзогенные экстремальные факторы имеют физическую, химическую или биологическую природу. Примерами факторов **физической природы** могут быть механические, электрические, терми-

ческие, барометрические, радиационные, гравитационные воздействия; **химической** – предельный дефицит/избыток: кислорода, субстратов метаболизма, жидкости, интоксикации лекарственными средствами, промышленными ядами, кислотами, щелочами; **биологической** – значительный дефицит/избыток экзогенных биологически активных веществ; микробы, паразиты и грибы (токсины, продукты их метаболизма и/или распада).

Эндогенные экстремальные факторы, как правило, формируются в условиях неблагоприятного, тяжелого и/или осложненного течения заболеваний и болезненных состояний (например, при выраженной недостаточности функций сердца, почек, печени, легких; при значительной кровопотере или массивных кровоизлияниях в органы; при избытке продуктов иммунных или аллергических реакций; при существенном дефиците и/или избытке биологически активных веществ и/или их эффектов; при психическом перенапряжении или травме).

Имеются также **условия, потенцирующие** воздействие экстремальных факторов и способствующих возникновению экстремальных состояний (факторы риска). К числу наиболее значимых среди них относят, например, состояние сенсibilизированности организма, приводящее к более тяжелому течению анафилактического шока при действии аллергенов; повышенная или пониженная температура воздуха, усугубляющая последствия кровопотери и ведущая к коллапсу; чрезмерная физическая или эмоциональная нагрузка при сердечной недостаточности, обуславливающая развитие кардиогенного шока и т.д. Часто решающим условием при действии экстремальных факторов является состояние реактивности организма. Так, в отличие от нормергического гипер- или гипергического состояния организма существенно

Таблица 1. Отличия экстремальных и терминальных состояний

Критерии	Экстремальные состояния	Терминальные состояния
Выраженность специфики причинного фактора	Высокая	Низкая или отсутствует
Специфика звеньев патогенеза	Высокая	Низкая или отсутствует
Эффективность адаптации	Высокая	Низкая
Обратимость	Высокая (спонтанная или под влиянием лечения)	Спонтанно, как правило, невозможна; Относительно низкая при лечении
Эффективность лечения	Высокая	Относительно низкая

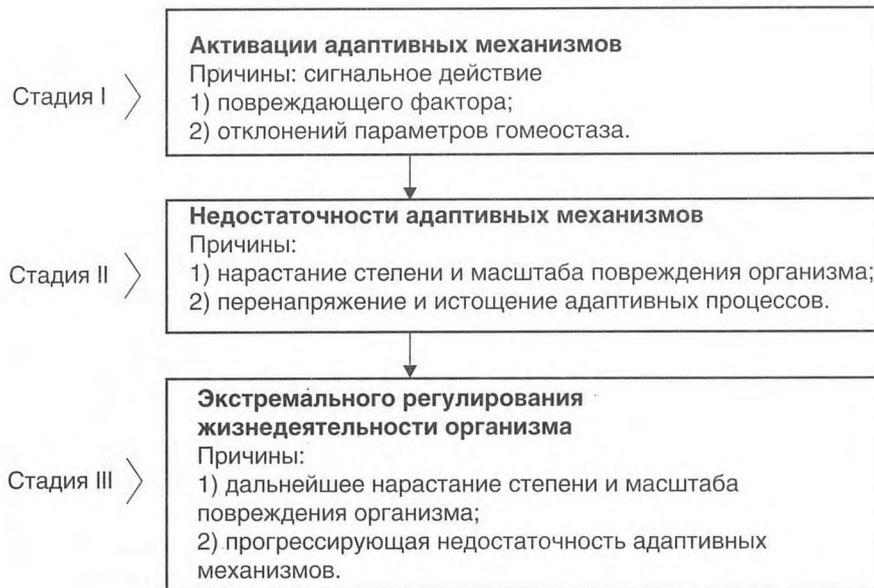


Рис. 2. Общие стадии экстремальных состояний

облегчают возникновение, усугубляют течение и исходы экстремальных состояний.

Стадии экстремальных состояний

Экстремальные состояния характеризуются, как правило, прогрессирующим, стадийным развитием. В большинстве случаев (за исключением остро и молниеносно развивающихся ситуаций, вызываемых сверхсильными экстремальными факторами, приводящими к быстрой гибели организма), в динамике прогрессирующих, нарастающих по тяжести экстремальных состояний можно выделить 3 стадии: 1) активации адаптивных механизмов; 2) истощения и их недостаточности; 3) экстремального регулирования жизнедеятельности организма (рис. 2).

Стадия активации адаптивных механизмов организма. Начальная стадия экстремальных состояний характеризуется генерализованной активацией функций тканей, органов и их систем. Это лежит в основе развития адаптивных реакций разной степени выраженности и специфичности. Принципиально, все эти реакции подразделяют на две категории: 1) обеспечивающие специфическую адаптацию к данному конкретному экстремальному фактору (например, к гипоксии; к повышенным или пониженным температуре окружающей среды, уровням гормонов, цитокинов и других биологически активных веществ) и 2) реализующие неспецифические, стандартные процессы, развивающиеся при действии любого экстремального воздействия, т.е. стресс-реакция.

Стадия недостаточности адаптивных механизмов. Главной особенностью этой стадии является недостаточность эффективности адаптивных реакций

и нарастание повреждающего действия экстремального агента. Это проявляется: прогрессирующим снижением эффективности реакций приспособления, компенсации, защиты и репарации; нарастающим расстройством функций и распадом функциональных, а затем и физиологических систем организма; нарушением обмена веществ и физико-химических процессов; повреждением структурных элементов органов, тканей и клеток; торможением пластических процессов в них. В результате указанных изменений большинство параметров гомеостаза отклоняется за пределы нормального диапазона и нередко значительно. Жизнедеятельность организма в целом существенно нарушается.

При всех экстремальных состояниях, хотя и с разной частотой, могут формироваться **порочные круги**. Этот феномен заключается в том, что инициальный патогенный фактор становится причиной самопотенцирующегося комплекса нарастающих по степени нарушений. Последствия их, в свою очередь, усиливают повреждающее действие инициального фактора на основе положительной обратной связи. Формирование порочных патогенетических кругов приводит к нарастанию расстройств в организме, «самоутяжелению» экстремального состояния, вплоть до перехода его в терминальное, даже в условиях прекращения действия экстремального фактора. Порочные круги могут формироваться на самых различных уровнях организма: от молекулярного до организменного. Так, например, при коллапсе, шоке и коме наблюдается перераспределение кровотока. Большое количество крови скапливается в расширенных венозных и артериальных сосудах

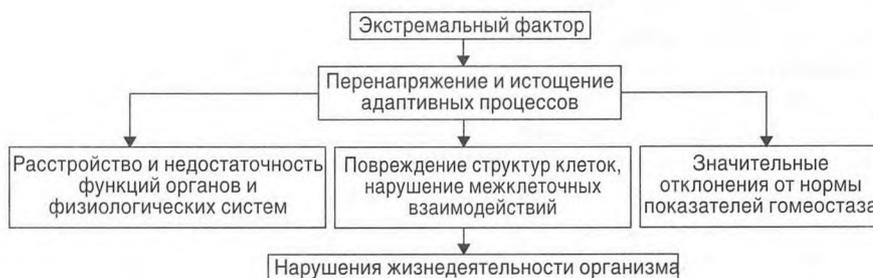


Рис. 3. Расстройства жизнедеятельности организма на стадии недостаточности механизмов адаптации экстремальных состояний

брюшной полости, легких, подкожной клетчатки. Это значительно уменьшает объема циркулирующей крови (ОЦК) и, следовательно, приток крови к сердцу. Обусловленное этим снижение сердечного выброса крови приводит к еще большему уменьшению объема циркулирующей крови и усугублению состояния пациента. При всех разновидностях экстремальных состояний наблюдается феномен чрезмерной активации липопероксидных процессов в тканях. Он инициируется, помимо прочего, гипоксией, подавляющей активность ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты тканей. Это ведет к интенсификации образования в них активных форм кислорода и липопероксидных процессов, продукты которых повреждают ферменты тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта. Последнее еще более усугубляет гипоксию – порочный круг замыкается и потенцирует свое развитие.

В целом на стадии недостаточности механизмов адаптации при различных экстремальных состояниях развивается комплекс закономерных стереотипных взаимосвязанных изменений в организме [4]. К числу главных среди них относят триаду характерных нарушений: 1) расстройство и недостаточность функций органов и физиологических систем: нейрогуморальной, дыхательной, сердечно-сосудистой, крови, гемостаза; 2) значительные отклонения от нормы показателей гомеостаза, в том числе жизненно важных, критических; 3) повреждение субклеточных структур, клеток и нарушение межклеточного взаимодействия (рис. 3).

Типичные проявления стадии недостаточности механизмов адаптации включают взаимосвязанный комплекс: **1) нейрогенных нарушений** чувствительности, контроля движений, интеграции деятельности органов, тканей и их систем, высшей нервной деятельности. Так, при коллапсах (в связи со значительными нарушениями перфузии органов, в том числе и мозга) развивается состояние, характеризующееся безучастностью к происходящим событиям, угнетенностью и глубокой тоской;

при шоковых состояниях (на стадии деадаптации) наблюдается значительная заторможенность, отрешенность, «уход в себя», утрата контакта с окружающими; при коме нарушено сознание: вначале наблюдается заторможенность и сонливость, а вскоре – потеря сознания, сочетающаяся с гиперрефлексией, существенными расстройствами кровообращения, дыхания и других жизненно важных функций в результате выпадения интегрирующей функции нервной системы; **2) расстройств деятельности сердечно-сосудистой системы**, проявляющихся аритмиями, коронарной и сердечной недостаточностью, различными расстройствами центральной, органной и микрогемодикуляции. Последние приводят к капилляротрофической недостаточности, что в свою очередь потенцирует недостаточность функций сердца, почек, печени, легких и других; **3) отклонений в системе крови и гемостаза**, проявляющихся нарушениями объема, вязкости и текучести крови, формированием агрегатов из ее форменных элементов, феномена сладжа, тромбов. Частым следствием отклонений в системе гемостаза являются тромбогеморрагические состояния, нередко приводящие к гибели организма; **4) расстройств системы внешнего дыхания**, усугубляющих течение экстремальных состояний в связи с потенцированием гипоксемии, гиперкапнии и гипоксии. На стадии недостаточности механизмов адаптации нередко развиваются периодические формы дыхания (Биота, Чейна–Стокса, Куссмауля), а при тяжелом течении его полное прекращение – апноэ; **5) недостаточности функций почек**, проявляющейся олиго- или анурией, нарушением фильтрации, экскреции, секреции и других процессов в них, что нередко приводит к уремии разной степени выраженности; **6) нарушений функций печени**, характеризующихся отклонениями в белковом, углеводном или липидном обменах, метаболизме желчных пигментов, процессов инактивации токсичных продуктов метаболизма, потенцирующими нарушения в системе гемостаза. При длительно текущих экстремальных состояниях (например, коматозных) выраженная

печеночная недостаточность может ускорить их переход в терминальные; 7) **расстройств функций органов желудочно-кишечного тракта**, наблюдающихся, как правило, при тяжелом течении шока и комы. Они проявляются нарушениями секреторной и моторной функций желудка и кишечника (вплоть до его пареза), полостного и мембранного пищеварения. В связи с этим у пациентов нередко развиваются синдромы кишечной аутоинфекции, аутоинтоксикации, а также мальабсорбции; 8) **отклонений показателей гомеостаза** организма, что является закономерным проявлением недостаточности функций органов и их систем. Наиболее важными являются: снижение парциального напряжения и содержания в крови кислорода, что свидетельствует о развитии гипоксии, которая по мере нарастания тяжести состояния также прогрессирует; гипоксия, играющая весьма важную, а во многих случаях и главную патогенную роль практически при всех разновидностях экстремальных состояний, являясь одним из ключевых и обязательных звеньев их патогенеза; развитие ацидоза, который может быть как газовым (респираторным), так и негазовым (метаболическим и выделительным); дисбаланс ионов, вызываемый торможением процессов биологического окисления в тканях и, как следствие, их энергообеспечения, а также ацидозом, приводящим к нарушению физико-химического состояния мембран и ферментов клеток, внутриклеточному накоплению Na^+ , Ca^{2+} и некоторых других ионов, выходом из клеток K^+ , Mg^{2+} , H^+ , микроэлементов. В связи с этим нарушается оптимальное внутри- и внеклеточное соотношение ионов. Избыток гидрофильных ионов натрия в клетках вызывает их гипер-

гидратацию, набухание и, нередко, разрыв мембран; изменение величины мембранного потенциала и характеристик потенциала действия, поверхностного заряда клеток, коллоидного состояния их плазмолеммы и цитозоля, осмотического давления плазмы крови.

Изменения в организме на стадии недостаточности механизмов адаптации при экстремальных состояниях отличаются при разных их видах (коллапсе, шоке, коме) и даже при одном и том же их виде у разных пациентов. Объясняется это тем, что первоначальные расстройства функций, метаболизма, пластических процессов и структуры обуславливают каскад разнообразных вторичных нарушений.

Стадия экстремального регулирования жизнедеятельности организма. Эта стадия является результатом нарастания степени и масштаба повреждения организма, а также – прогрессирующей недостаточности его механизмов адаптации (рис. 4). Ключевыми звеньями патогенеза стадии экстремального регулирования являются: 1) нарастающая (в условиях энергодефицита, ацидоза, нарушений ионного баланса и других изменений в организме) гипо- и деафферентация центральных и периферических нервных структур, а также органов и тканей; 2) распад функциональных систем, обеспечивавших поддержание жизненно важных параметров организма; 3) переход на элементарный – метаболический уровень регуляции жизнедеятельности органов и тканей.

При нарастании указанных изменений развивается терминальное состояние и наступает смерть. Однако проведение на стадии экстремального регулирования эффективного специализированного лечения позволяет блокировать прогрессирование расстройств, восстановить и даже нормализовать состояние пострадавшего.

Шок

Шок – общее, острое, крайне тяжелое состояние организма, возникающее под действием сверхсильных повреждающих факторов. Шок характеризуется стадийным прогрессирующим расстройством жизнедеятельности организма в результате нарастающего нарушения функций нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других жизненно важных систем.

Выход пациента из шокового состояния обычно возможен только при проведении экстренных и эффективных врачебных мероприятий. Без этого шок приводит к терминальному состоянию.

Этиология шока

Важной отличительной чертой шока является то, что его вызывает экстремальный фактор большой силы, как правило, приводящий к повреждениям и разрушениям тканей и органов разного масштаба.



Рис. 4. Расстройства жизнедеятельности организма на стадии экстремального регулирования экстремальных состояний

Основными причинами шока являются: различные варианты травм (механические разрушения, разрывы, отрывы, раздавливание тканей; обширные ожоги; электротравмы и др.); массивная кровопотеря (как правило, сочетающаяся с травмой); переливание несовместимой крови или ее компонентов; попадание в сенсibilизированный организм тех же или других аллергенов (с развитием перекрестных аллергических реакций); обширная ишемия или некроз органов (мозга, сердца, почек, печени, кишечника и др.).

К факторам риска, потенцирующим действие повреждающих факторов и/или способствующим развитию шока, относят хронически протекающие тяжелые болезни, длительное голодание, нервное или психическое перенапряжение, значительную физическую нагрузку, переохлаждение или перегревание организма, индивидуальную реакцию пострадавшего на данное экстремальное воздействие.

Виды шока

Общепринятой классификации видов шока в настоящее время нет. В качестве основного критерия для дифференцировки шоковых состояний служит их причина. С учетом этого, к наиболее частым и клинически значимым видам шока относят кардиогенный, травматический (раневой), гиповолемический, септический, посттрансфузионный, аллергический (анафилактический), электрический, токсический, нейрогенный [1, 2].

Общий патогенез и проявления шока

Независимо от тяжести клинических проявлений выделяют 2 последовательно развивающиеся и практически значимые (с позиций диагностики,

проведения лечебных и профилактических мероприятий) стадии шока [1, 3].

Вначале наблюдается более или менее длительная активация специфических и неспецифических адаптивных реакций организма. Эту стадию ранее называли стадией генерализованного возбуждения, или эректильной. В последние годы ее обозначают как адаптивная, компенсаторная, непрогрессирующая, ранняя стадия шока.

Если процессы адаптации недостаточны, развивается вторая стадия шока. Ранее ее называли стадией общего торможения или торпидной (лат. *torpidus* — вялый). В настоящее время ее обозначают стадией деадаптации или декомпенсации. На этой стадии выделяют 2 подстадии: прогрессирующую (закключающуюся в истощении компенсаторных реакций, критической гипоперфузии тканей и органов) и необратимую (в ходе которой развиваются изменения, несовместимые с жизнью).

Стадия адаптации шока

Стадия адаптации (компенсации, непрогрессирующая, эректильная стадия) является результатом значительного по тяжести и масштабу повреждения органов и тканей экстремальным фактором, а также — возникающих вторичных изменений в организме. Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации приведены на рис. 5, а изменения в организме при шоке на этой же стадии в табл. 2.

Ключевые звенья патогенеза шока на его стадии компенсации

Нейроэндокринное звено патогенеза шока на стадии компенсации. Генерализованная активация нервных центров и эндокринной систем (разви-



Рис. 5. Основные звенья патогенеза шока на стадии компенсации

Таблица 2. Изменения в организме при шоке на стадии его компенсации

Органы и физиологические системы	Проявления расстройств
Нервная и эндокринная	психическое и двигательное возбуждение активация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, щитовидной железы гиперрефлексия
Сердечно-сосудистая	тахикардия аритмии сердца гипертензивные реакции централизация кровообращения расстройства органно-тканевой и микрогемодинамики
Легкие	тахипноэ с развитием гипоксии
Система крови и гемостаза	уменьшение ОЦК повышение вязкости крови расстройства в системе гемостаза (гиперкоагуляционно-тромботическое состояние)
Печень	активация гликогенолиза снижение дезинтоксикационной функции
Почки	олигурия уремия

вающаяся в связи с гиперафферентацией разной модальности от поврежденных органов и тканей) характеризуется значительным усилением эффекторных влияний на органы и ткани со стороны симпатикоадреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Одновременно возрастает выброс в кровь гормонов щитовидной, поджелудочной и других эндокринных желез. Следствием этого является гиперфункция сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек, печени, других органов и тканей. Это проявляется гипертензивными реакциями, тахикардией, учащением и углублением дыхания, перераспределение кровотока в разных регионах сосудистого русла, выбросом крови из депо.

Названные и другие реакции имеют адаптивную направленность. Они обеспечивают в условиях действия экстремального фактора доставку к тканям и органам кислорода и субстратов метаболизма, поддержание перфузионного давления в сосудах. Однако по мере нарастания степени повреждения эти реакции принимают избыточный, неадекватный и некоординированный характер, что снижает их эффективность. Это в значительной мере определяет тяжелое и, нередко, необратимое самоусугубляющееся течение шоковых состояний.

Сознание при шоке не утрачивается. Обычно отмечается нервное, психическое и двигательное возбуждение, проявляющееся суетливостью, ажитированной речью, повышенными реакциями на различные раздражители (гиперрефлексия).

Степень нарушений функций органов и тканей, расстройств обмена веществ, их биологическое значение различны в зависимости от разновидности шока и его тяжести. Специфика шоковых состояний выявляется, как правило, на начальном этапе его развития. В последующем, по мере нарастания степени и масштаба расстройств жизнедеятельности, ведущее патогенетическое значение приобретает триада взаимосвязанных и одновременно действующих патогенных факторов:

- нарушения гемодинамики;
- гипоксия;
- токсемия.

Гемодинамическое звено патогенеза шока на стадии компенсации. Расстройства гемодинамики при шоке на стадии компенсации является результатом комплекса изменений:

- деятельности сердца;
- тонуса резистивных и емкостных сосудов;
- ОЦК;
- вязкости крови;
- активности факторов системы гемостаза.

Изменения сердечной деятельности, тонуса стенок сосудов, состояния крови. Причиной расстройств функции сердца при шоке являются:

- прямое его повреждение экстремальным фактором (механическое, токсинами, тяжелой гипоксией, электрическим током и др.);
- кардиотоксическое действие избытка в крови катехоламинов, гормонов коры надпочечников и щитовидной железы.

Повреждение сердца проявляется:

- значительной тахикардией;
- аритмиями;
- снижением ударного и сердечного выбросов;
- нарушениями центральной, органно-тканевой и микрогемодинамики;
- системным застоем венозной крови;
- замедлением тока крови в сосудах микроциркуляторного русла, наиболее выраженным в венах.

Тонус стенок сосудов под действием шокового фактора вначале, как правило, возрастает. В течение какого-то времени повышенный тонус резистивных сосудов (артериол) способствует поддержанию системного артериального давления. Позднее (в связи с изменениями обмена веществ в органах и тканях) накапливаются биологически активные вещества, снижающие тонус стенок сосудов (как резистивных, так и емкостных). К таким веществам относятся аденозин, биогенные амины, гистамин, NO, простагландины E, I₂.

Под действием экстремального фактора (особенно вызывающего плазмо- или кровопотерю) развивается **феномен централизации кровотока**. Проявляется этот феномен двумя явлениями: увеличением кровотока (или, по меньшей мере, отсутствием его снижения) в артериях сердца и мозга (т.е. в «центральных» органах) и одновременно — уменьшением тока крови в сосудах кожи, мышц, органов брюшной полости, почек (вследствие вазоконстрикции).

Причинами централизации кровотока являются: неравномерное содержание α -адренорецепторов в разных сосудистых регионах (наибольшее их число в стенках артериол мышц, кожи, органов брюшной полости, почек и значительно меньшее в артериолах сердца и головного мозга); образование в ткани миокарда и мозга большого количества веществ с сосудорасширяющим действием: аденозина, простаглицина, NO и др. **Значение феномена централизации кровотока двойное:** адаптивное (поскольку преимущественное кровоснабжение сердца и мозга способствует поддержанию жизнедеятельности организма в целом, а ишемия этих органов, напротив, усугубляет течение шока); патогенное (в связи с тем, что гипоперфузия сосудов мышц, органов брюшной полости и почек ведет к развитию в них ишемии, замедлению тока в микроциркуляторном русле, нарушению реабсорбции жидкости в венах. Последнее обуславливает уменьшение объема циркулирующей крови и сгущение ее).

Уменьшение ОЦК, повышение ее вязкости, снижение ее текучести, образование тромбов в сосудах микроциркуляции выявляются уже на раннем этапе шоковых состояний. Причиной этого является повреждающее действие шокогенного агента, гиперкатехоламинемия, избытка ионов кальция в интерстиции и во внутриклеточном пространстве и другие факторы.

В совокупности расстройства сердечной деятельности, тонуса сосудистых стенок, повышение проницаемости их и снижение реабсорбции жидкости в сосудистом русле инициируют нарастающее нарушение центрального и регионарного кровообращения, а также микрогемодикуляции при всех разновидностях шока.

Метаболическое звено патогенеза шока на стадии компенсации

Расстройства метаболизма являются обязательным компонентом механизма развития шока. Основными причинами его инициации считают:

- чрезмерную активацию нервных и гуморальных влияний на ткани и органы;
- расстройство гемодинамики в них;
- гипоксию;
- токсемию.

В целом изменения метаболизма характеризуются преобладанием процессов катаболизма (в сравнении с анаболическими реакциями):

- содержание белка в тканях, как правило, снижается; одновременно увеличивается уровень продуктов его распада (причина этого: значительная активация протеолитических ферментов под влиянием избытка катехоламинов, ионов Ca^{2+} , H^+ и других факторов);
- общий уровень белка в крови также уменьшается (одна из ведущих причин этого: выход низкомолекулярных белковых фракций из сосудов в связи со значительным повышением проницаемости их стенок);
- содержание гликогена в тканях понижается, а глюкозы крови возрастает (вследствие гликогеномобилизирующего действия избытка катехоламинов, глюкокортикоидов, тиреоидных и других гормонов, а также торможения синтеза гликогена в клетках в связи с инсулиновой недостаточностью);
- содержание остаточного (небелкового) азота в крови обычно повышается (в результате активации глюконеогенеза, снижения экскреции мочевины почками и нарушения функций гепатоцитов);
- липидный обмен характеризуется интенсификацией липолиза в тканях, увеличением в них уровня свободных жирных кислот и уменьшением его в крови (поскольку они интенсивно включаются в тканевой метаболизм и трансформируются в реакциях свободнорадикального окисления), снижением содержания фосфолипидов в тканях (в связи с активацией фосфолипаз);
- содержание адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ) и неорганического фосфата в тканях меняется по-разному (уровень АТФ в них снижается в результате его интенсивного гидролиза, фосфатов — падает в связи с их выходом в кровь, АДФ и АМФ в тканях — возрастает, так как повышен гидролиз АТФ, а его ресинтез недостаточен в условиях дефицита кислорода);
- уровень ионов K^+ , Ca^{2+} , Na^+ и жидкости в целом в тканях возрастает (в связи с повреждением цитолеммы, а также мембран митохондрий и саркоплазматической сети).

Гипоксическое звено патогенеза шока на стадии компенсации. Гипоксия — одно из главных и обязательных компонентов патогенеза шока. Первоначально причиной гипоксии обычно является расстройство гемодинамики, и оно носит циркуляторный характер. По мере усугубления шокового состояния гипоксия становится смешанной. Это является результатом прогрессирующих расстройств дыхания (дыхательная гипоксия), изменений в системе крови (гемическая гипоксия) и тканевого метаболизма (тканевая гипоксия). Как



Рис. 6. Основные звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации

Таблица 3. Общие проявления шока на стадии его декомпенсации

Органы и физиологические системы	Проявления расстройств
Нервная и эндокринная	психическая и двигательная заторможенность спутанность сознания низкая эффективность нейроэндокринной регуляции гипорефлексия
Сердечно-сосудистая	сердечная недостаточность аритмии сердца артериальная гипотензия и коллапс перераспределение кровотока капилляротрофическая недостаточность
Легкие	дыхательная недостаточность («шоковые легкие»)
Система крови и гемостаза	депонирование крови в емкостных сосудах нарастание вязкости крови тромбогеморрагический синдром
Печень	печеночная недостаточность («шоковая печень»)
Почки	почечная недостаточность («шоковые почки»)

следствие, снижение эффективности биологического окисления потенцирует нарушение функций тканей и органов, а также обмена веществ в них.

Важно также, что гипоксия — одна из ведущих причин подавления активности системы антиоксидантной защиты тканей. В связи с этим в них генерируется избыток активных форм кислорода, активируются реакции липопероксидации и

накапливаются продукты этих реакций — перекиси органических соединений, их гидроперекиси, альдегиды и другие.

Токсемическое звено патогенеза шока на стадии компенсации. Токсемия выявляется уже на ранней стадии шока. Причинами ее являются:

- действие самого экстремального фактора (при токсическом, токсико-инфекционном, ожоговом, анафилактическом и других видах шока);
- эффекты избытка высвобождающихся из поврежденных клеток «необходимых» биологически активных веществ (провоспалительных цитокинов, кининов, биогенных аминов, аденин- и аденозиннуклеотидов, ферментов), продуктов нормального и нарушенного метаболизма, ионов, денатурированных соединений;
- нарушение инактивации и/или экскреции токсичных соединений печенью, почками, другими органами и тканями. Как следствие, нарастает интоксикация организма, потенцируется гипоксия, расстройства гемодинамики, функций органов.

Усугубление описанного выше комплекса расстройств функций органов и тканей, обмена веществ и пластических процессов в них, нарастающее истощение адаптивных реакций создает условия для перехода стадии адаптации (компенсации) шока в стадию декомпенсации.

Стадия декомпенсации шока

Стадия декомпенсации (или деадаптации, прогрессирующая, необратимая, торпидная стадия) — результат действия как самого экстремального фактора, так и прогрессирующей недостаточности функций тканей, органов, их систем, а также истощения адаптивных механизмов организма. Основные



Рис. 7. Основные звенья патогенеза «шоковых почек»

звенья патогенеза шока на стадии декомпенсации приведены на рис. 6, а проявления в табл. 3.

В отличие от стадии компенсации, степень и масштаб расстройств на стадии декомпенсации шока выражены в значительно большей степени. Разнообразные патологические изменения развиваются почти одновременно, взаимозависимы и потенцируют друг друга. Наиболее часто наблюдается декомпенсация функций почек, легких, печени (с развитием синдромов «шоковых почек», «шоковых легких» и др.). В этих условиях недостаточность функции органов достигает крайней степени, что может стать причиной смерти пациента [1, 2].

Нейроэндокринное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации

Сознание пациента на стадии декомпенсации **не утрачивается**. Вместе с тем при тяжелом течении шока отмечаются признаки заторможенности и спутанности сознания. Это проявляется тем, что пострадавший с задержкой и часто невпопад отвечает на вопросы, с трудом ориентируется в окружающей обстановке.

Интенсивность нервных влияний и уровень гормонов либо снижаются, либо сохраняются на повышенном уровне, а ответ тканей и органов на них прогрессирующе уменьшаются вплоть до отсутствия. Причиной этого являются:

- существенное повреждение нервной и других тканей и органов;
- значительные физико-химические сдвиги в них (ацидоз, ионный дисбаланс, гипергидратация и др.);
- снижение чувствительности (гипосенситизация) клеток к гормонам и нейромедиаторам;
- падение выраженности условных и безусловных рефлексов (гипорефлексия).

В целом, указанные изменения приводят к дисбалансу как содержания нейромедиаторов и гормонов в плазме крови и интерстиции, так и их эффек-

тов. Это является причиной распада как функциональных, так и физиологических систем организма, что обуславливает дискоординацию функций органов, а также тенденцию их к минимизации.

Гемодинамическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации. На стадии декомпенсации шока гемодинамические расстройства приобретают ключевое значение. Причины этого:

- прогрессирующая сердечная недостаточность, тотальное снижение тонуса стенок как резистивных так и емкостных сосудов; это быстро устраняет адаптивные эффекты централизации кровообращения;
- дальнейшее снижение объема циркулирующей крови и повышение ее вязкости в связи с выходом жидкой ее части в межклеточное пространство.

Указанные выше изменения вызывают фатальные последствия:

- падение системного артериального давления и развитие коллапса (систолическое давление может снизиться при легкой степени шока до 90 мм рт. ст., при средней – до 70 мм рт. ст., при тяжелой – до 40–50 мм рт. ст.), что чревато прекращением процесса фильтрации в клубочках почек и развитием уремии;
- увеличение Ht, гиперкоагуляция крови и тромбоз, преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла; позднее может развиваться ДВС-синдром, тромбоз, фибринолиз и геморрагии;
- депонирование большого количества крови в сосудах органов брюшной полости, легких, селезенки, печени, что ведет к прогрессирующему снижению сердечного выброса и артериального давления;
- значительное снижение кровоснабжения почек, тромбоз и сладж в их сосудах, отек их паренхимы, образование цилиндров в канальцах почек; это потенцирует острую почечную недостаточность и уремию (указанный ком-

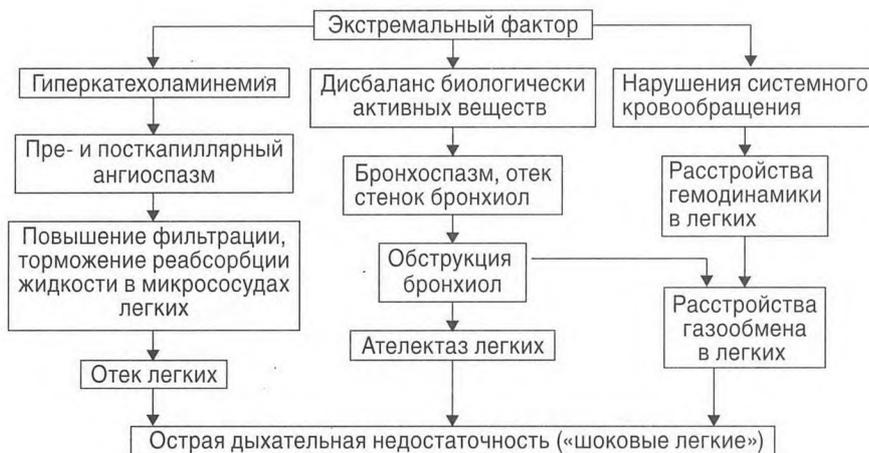


Рис. 8. Основные звенья патогенеза «шокового легкого»

плекс изменений обозначают как синдром «шоковых почек» (рис. 7);

- нарушения микрогемодикуляции в легких, отек их, обструкцию бронхиол и очаговые ателектазы с развитием острой дыхательной недостаточности; названные изменения обозначены как синдром «шоковых легких» (рис. 8);
- существенные расстройства гемодинамики в печени, что приводит к венозному застою в ней, гипоксии, дистрофическим изменениям в ней и к тотальной недостаточности (синдром «шоковой печени»);
- расстройства кровотока в сосудах брыжейки, стенках желудка и кишки, вызывающие нарушения функций ЖКТ с развитием синдрома кишечной аутоинфекции и аутоинтоксикации.

Гипоксическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации. Гипоксия — обязательный и ключевой компонент механизма развития шока и на его стадии декомпенсации. К числу основных причин этого относят:

- системные расстройства гемодинамики;
- дыхательную недостаточность;
- значительное уменьшение ОЦК;
- нарушение функции почек;
- расстройства обмена веществ.

Как следствие, развиваются тяжелая гипоксия смешанного типа и некомпенсированный смешанный ацидоз. В таких условиях усугубляются расстройства обмена веществ, накапливаются продукты нарушенного метаболизма, еще более подавляются функции органов и тканей. Существенным и закономерным компонентом гипоксического звена патогенеза шока является чрезмерная генерация активных форм кислорода и активация свободнорадикального перекисного окисления липидов в тканях и органах. Липопероксидация иници-

руется, гипоксией вследствие подавления активности систем антиоксидантной защиты клеток и тканей. Цитотоксические продукты липопероксидных процессов повреждают мембраны клеток и ферменты (в том числе тканевого дыхания, гликолиза, пентозофосфатного шунта, что еще более усугубляет гипоксию и повреждение органов).

Токсемическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации. Токсемия при шоке характеризуется: увеличением содержания в крови и других биологических жидкостях продуктов нарушенного метаболизма и физиологически активных веществ (например, молочной и пировиноградной кислот, жирных кислот, полипептидов, биогенных аминов); накоплением в крови соединений, высвобождающихся из поврежденных и разрушенных клеток (ферментов, денатурированных белков, ионов и др.), а также образующихся в организме в связи с недостаточностью функций печени и почек (индолов, фенолов, скатолов, мочевины, мочевой кислоты и ряда др.). Указанные вещества значительно усугубляют повреждение органов.

Метаболическое звено патогенеза шока на стадии декомпенсации. Это патогенетическое звено включает следующие общие изменения:

- доминирование процессов катаболизма (в сравнении с реакциями анаболизма) белков, липидов, углеводов, сложных их соединений (липопротеидов, гликопротеинов, фосфолипидов и др.);
- минимизацию интенсивности обмена веществ и пластических процессов в клетках и их гипергидратацию;
- накопление в крови и других биологических жидкостях организма недоокисленных метаболитов (молочной, пировиноградной кислот, КТ и др.);
- увеличение в тканях уровня цитотоксических продуктов липопероксидации.

Клеточное звено патогенеза шока на стадии декомпенсации. Это звено развития шока на его стадии декомпенсации характеризуется: нарастающим подавлением активности ферментов и функции клеток, повреждением и разрушением их мембран, нарушениями межклеточных взаимодействий.

В целом, недостаточность функций органов и тканей, гипоксия, токсемия грубые расстройства обмена веществ **обуславливают отклонения от нормы жизненно важных параметров гомеостаза** (снижение уровней артериального давления с развитием коллапса, показателей pO_2 и pH , увеличение осмолярности плазмы крови).

Принципы лечения шока

Эффективность и успех лечения шоковых состояний во многом определяется интервалом времени, через который оно начато после воздействия причинного агента: чем этот интервал короче, тем успешнее лечение и благоприятнее прогноз.

Этиотропный принцип терапии шока

Этиотропное лечение направлено на устранение или ослабление действия шокогенного фактора и/или основной формы патологии, а также с помощью местных обезболивающих средств или наркоза.

Указанные мероприятия направлены на предотвращение и/или снижение выраженности избыточной патогенной афферентации от болевых и других интеро-, экстеро- и проприорецепторов. При лечении шока своевременная и эффективная этиотропная терапия во многом определяет успех терапии пострадавшего [1–3].

Патогенетическая терапия шока

Патогенетическое лечение шока имеет целью разрыв ключевых звеньев механизма развития шока, а также стимуляцию адаптивных реакций и процессов (последнее составляет суть саногенетической терапии). Это достигается путем:

- **устранения расстройств центральной, органо-тканевой и микрогемодикуляции** посредством комплекса мероприятий;
- вливания пациентам плазмы крови и/или плазмозаменителей (последние включают высокомолекулярные коллоиды, препятствующие выходу жидкости во внесосудистое русло);
- введения пострадавшим одновременно (или в составе указанных выше жидкостей) так называемых буферных растворов (гидрокарбоната натрия, хлорида калия и других), а также жидкостей, содержащих различные ионы для устранения их дисбаланса и нормализации КОС;
- применения вазоактивных и кардиотропных препаратов, позволяющих нормализовать сокра-

тельную функцию миокарда, тонус стенок сосудов и устранить сердечную недостаточность;

- использования средств, уменьшающих проницаемость стенок сосудов (например, препаратов кальция и кортикостероидов).

Как правило, указанные меры позволяют снизить выраженность недостаточности функций большинства органов и тканей.

- **ликвидации (или уменьшения степени) недостаточности внешнего дыхания;** реализуется это с помощью ИВЛ, дыхания газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода, применением дыхательных analeптиков;
- **улучшения кровоснабжения почек, устранения почечной недостаточности,** а в тяжелых случаях (при уремии) с помощью аппарата «искусственная почка»;
- **снижения степени гипоксии, отклонений КОС и ионного дисбаланса.** Как правило, это возможно уже в результате нормализации кровообращения, дыхания, функций почек, печени и других органов. Наряду с этим проводят сеансы дыхания газовыми смесями с повышенным содержанием кислорода и гипербарической оксигенации, вводят антиоксиданты;
- **уменьшения степени токсемии.** С этой целью выполняют специальные мероприятия, например, гемосорбцию и плазмаферез, вводят антитоты, коллоидные растворы (адсорбирующие токсичные вещества), препараты крови, плазмы, плазмозаменителей, мочегонных. Ликвидации токсемии в существенной мере способствуют нормализация функций почек, печени и ЖКТ.

Симптоматическое лечение шока

Симптоматический принцип терапии шока направлен на уменьшение тягостных и неприятных ощущений у пациента, чувства страха, тревоги и беспокойства, обычно сопровождающие шоковые состояния. Для этого используют различные психотропные средства (транквилизаторы, антидепрессанты, седативные, психостимуляторы и др.), кардиотропные и вазоактивные вещества, дыхательные analeптики и т.п.

Литература

1. *Литвицкий П.Ф.* Патология физиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – Т. 1. – Гл. 20–21. – С. 658–706.
2. *Copstead L.-E., Banasik J.* Pathophysiology. 4th ed. – Elsevier, 2010. – Ch. 2. – P. 15–27.
3. *McCance K., Huenter S.* Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5th ed. – Elsevier, 2006. – Ch. 10. – P. 311–332.
4. *Selye H.* The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1946. – Vol. 6. – P. 117–126.

Н.И. Брико

д.м.н., член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.И. Покровский

д.м.н., академик РАМН, профессор кафедры эпидемиологии медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Рассмотрены взаимоотношения клинической эпидемиологии и доказательной медицины (ДМ). Продемонстрировано, что эпидемиологические исследования являются методологической основой клинической эпидемиологии и медицины, основанной на доказательствах. Рассмотрены сферы применения ДМ в клинической медицине, общественном здравоохранении и профилактической медицине, а также медицинском образовании. Приведены источники доступной информационной системы ДМ.

Ключевые слова: эпидемиологические исследования, клиническая эпидемиология, доказательная медицина

Interrelations between clinical epidemiology and evidence-based medicine are discussed. Demonstrated that epidemiological studies are the methodological basis of clinical epidemiology and evidence-based medicine. Areas of application of evidence-based medicine in clinical and social medicine, as well as in healthcare management and medical education are shown. The sources of the information system accessible evidence-based medicine are given.

Key words: epidemiological studies, clinical epidemiology, evidence-based medicine

Эпидемиология – одна из наиболее быстро развивающихся областей медицины. С одной стороны, фундаментальные молекулярно-биологические, генетические и иммунологические исследования, проведенные за последние годы, позволили получить результаты, ориентирующие на повторное осмысление существующих представлений, формирующие новые гипотезы и теории, призванные объяснить известные и вновь накапливаемые факты, с другой – намечается тенденция к расширению границ эпидемиологии и вовлечению в ее сферу новых объектов исследования. Эпидемиологический

метод, сформировавшийся в недрах эпидемиологии инфекционных болезней, был применен и оказался эффективным при изучении закономерностей распространения болезней неинфекционной природы.

В связи с этим эпидемиологические исследования в современном мире рассматриваются как основной инструмент системы здравоохранения, позволяющий выявлять и находить решения проблем здоровья общества. Ряд авторов вполне обоснованно называет эпидемиологию диагностической дисциплиной общественного здравоохранения [1, 5, 7, 9].

Аналогично клинической медицине, где до назначения полноценного лечения больному необходимо диагностировать заболевание с помощью клинических и инструментальных исследований, при изучении заболеваемости населения эпидемиологические исследования позволяют поставить эпидемиологический диагноз и на его основе наметить комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий. Распознавание болезни называют клинической диагностикой, соответственно распознавание заболеваемости правомерно определить как эпидемиологическую диагностику. Выяснение причинно-следственных связей составляет основу диагностической, лечебной и профилактической деятельности.

Эпидемиологические исследования помогли установить роль курения в развитии рака легкого, расшифровать природу ряда распространенных генетических заболеваний крови, изучить распространенность сердечно-сосудистых и профессиональных заболеваний, разработать профилактические программы и, наконец, сформировать государственную политику охраны здоровья населения. Поэтому вполне закономерно наличие в паспорте ВАК РФ [8] научной специальности 14.00.30 — эпидемиология, в направления которой входят, в том числе «использование эпидемиологических методов исследования для изучения закономерностей возникновения, распространения и прекращения массовой заболеваемости людей неинфекционными болезнями во взаимосвязи с их биологическими, природными и социальными детерминантами» и «разработка и усовершенствование методов».

Широкое применение эпидемиологических исследований в клинике на рубеже 1980–1990-х гг. привело к формированию так называемой клинической эпидемиологии, разрабатывающей методологические основы, принципы и методы проведения клинических исследований. Цель клинической эпидемиологии — оптимизация процесса диагностики, лечения и профилактики на основе оценки лечебно-диагностического процесса с использованием эпидемиологического метода. В этом случае в центре внимания находится конкретный пациент, прогноз развития болезни определяется на основе использования строгих научных методов и данных, полученных при обобщении сходных случаев.

Каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Этот постулат получил название «evidence-based medicine», в буквальном переводе — «медицина, основанная на фактах», либо, что более точно отражает значение термина — «научнообоснованная медицинская практика» или «научно-доказательная медицина». Этот термин впервые был предложен в начале 1990-х гг. группой канадских

ученых из Университета МакМастера в Торонто (Evidence-Based Medicine Working Group, 1993).

Термин быстро прижился в англоязычной научной литературе, однако тогда еще не существовало четкого его определения. Философские корни концепции доказательств в медицине восходят к середине XIX в. До этого врачи руководствовались преимущественно собственными догадками или, в лучшем случае, трудами древних философов и алхимиков, которые в силу своего авторитета столетиями не подвергались сомнениям. Несмотря на значительные успехи фундаментальных медицинских дисциплин, до начала 1980-х гг. в мире господствовала так называемая эмпирическая медицина.

Почему это было так? Базисные медицинские науки — анатомия, физиология, биохимия, биофизика, микробиология, патология, молекулярная биология и генетика и др. — за последние 150–200 лет дали людям огромное количество новых знаний. Удалось объяснить многие аспекты функционирования человеческого организма в норме и при патологии, закономерности развития болезней, разработать новые методы их лечения. В медицине воцарился эмпирический подход, суть которого состояла в применении методов диагностики и лечения, эффективность которых была обоснована преимущественно теоретически. Достаточным же практическим подтверждением считался личный опыт, большей частью никак не систематизируемый.

Некоторые авторы склонны ставить знак равенства между понятиями «клиническая эпидемиология» и «доказательная медицина» (ДМ). На наш взгляд, это не вполне корректно. Мы полностью разделяем мнение [12, 14], что понятие «клиническая эпидемиология» означает «использование эпидемиологического метода для изучения различного рода клинических явлений и научного обоснования врачебных решений в клинической медицине». С этим можно полностью согласиться. Вместе с тем в ряде других работ понятия «клиническая эпидемиология» и «доказательная медицина» отождествляются, и даваемые им определения практически идентичны [13].

Мы согласны с тем, что «понятие «доказательная медицина» является более емким и предусматривает использование эпидемиологического метода и биостатистики при изучении патологических процессов как на популяционном (популяционная диагностика, популяционные риски, оценка эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий, популяционная профилактика), так и на организменном уровнях (клиническая диагностика, определение рисков развития заболевания, оценка эффективности лечения, индивидуальная профилактика)» [11]. Существует также точка зрения, что «методоло-

гией доказательной медицины является клиническая эпидемиология, развившаяся в последние десятилетия в самостоятельную науку о клинических исследованиях, позволяющих выявлять закономерности распространения клинических явлений, событий и исходов, делать обоснованные заключения при минимуме систематических и случайных ошибок». Соглашаясь практически со всеми высказанными положениями, мы всецело поддерживаем мнение В.В. Шкарина [14], обоснованно считающего, что понятие «клиническая эпидемиология» не обозначает дифференциацию эпидемиологии, т.е. появление еще одной эпидемиологии, а служит лишь одним из инструментов исследований в клинической медицине.

Очевидно, что эпидемиологические исследования составляют методическую основу ДМ и являются важным источником получения обоснованных доказательств, необходимых для практической деятельности. Иными словами речь идет о новом подходе, направлении или технологии сбора, анализа, обобщения и интерпретации научной информации [2, 14, 15]. ДМ предусматривает добросовестное, объяснимое и основанное на здравом смысле использование наилучших современных достижений для лечения каждого пациента [3, 4, 17].

Любое медицинское вмешательство сопряжено с риском возникновения нежелательных (побочных) реакций как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях. Целью ДМ является ограничение или предупреждение масштабов риска этих нежелательных явлений. Такая задача выполнима только при использовании эпидемиологического подхода к изучению болезней человека. Тем не менее основная цель внедрения принципов ДМ в практику здравоохранения значительно шире, чем только «предупреждение или ограничение масштабов риска», как считают некоторые авторы [12, 14]. Использование принципов ДМ призвано способствовать повышению качества оказания медицинской помощи не только с точки зрения ее безопасности, но и эффективности, стоимости и других значимых факторов. Практика ДМ подразумевает объединение индивидуального профессионализма с лучшим доступным внешним обоснованным доказательством, полученным из систематического исследования. Приходится признавать, что ни один практический врач не обладает достаточным опытом, позволяющим свободно ориентироваться во всем многообразии клинических и эпидемиологических ситуаций.

Научно обоснованная (доказательная) медицина делает основной упор не на интуицию, а на беспристрастную, объективную оценку научного факта. С этой целью она приводит стандарты качества информации «к общему знаменателю» с

тем, чтобы результаты клинического и популяционного исследования могли быть оценены по беспристрастным, воспроизводимым, систематизированным критериям. Принцип доказательности относится практически ко всем сферам деятельности медицины, включая профилактику, диагностику, принятие решений о применении того или иного вмешательства, материально-техническое обеспечение лечебных мероприятий, проведение научных исследований, организацию и оказание медицинской помощи, экономику здравоохранения. Он затрагивает все спектры вузовского и послевузовского медицинского и фармацевтического образования, профессионального развития специалистов, работающих в системе здравоохранения.

Основные тенденции развития биомедицинских наук определяют глобализация информационных процессов, большое количество выполняемых исследований, широкий спектр лекарственных средств (ЛС) на фармацевтических рынках, увеличение потока медицинской информации. Особенно острой сегодня является проблема рационального расходования средств в системе здравоохранения. Эти тенденции во многом определяют ключевые потребности практической медицины, в частности, необходимость критической оценки информации, предназначенной для практических врачей и руководителей здравоохранения, выбор системных подходов для принятия решений в медицине (лечебных, диагностических, управленческих и др.).

ДМ вовсе не ограничивает инициативу врача и не делает его «придатком к компьютеру». Врач может в полной мере пользоваться врачебной интуицией или своим опытом, но действовать он должен только обоснованно. ДМ совершенно не подменяет собой критического мышления, а на самом деле требует критического анализа опубликованных статей. В этой связи не стоит бояться, что с внедрением ДМ уйдут в прошлое вековые традиции российской врачебной школы — скорее наоборот, она может обогатиться новыми возможностями.

Практический медицинский работник должен уметь критически анализировать многочисленные источники информации и сопоставлять материалы, полученные разными авторами, а также эффективно находить нужные данные с использованием современных информационных технологий. Количество основных медицинских исследований, результаты которых опубликованы, быстро и неуклонно увеличивается. Врачи не в силах в полной мере следить за всеми изменениями в своей отрасли. Сейчас в мире издается более 40 000 биомедицинских журналов, ежегодно в них публикуется около 2 000 000 статей. К сожалению, иногда мы имеем дело с так называемым публи-

кационным смещением, когда опубликованные результаты отличаются от таковых, полученных в исследованиях. Это происходит из-за того, что довольно часто публикуются лишь положительные результаты.

Научный работник в области медицины должен уметь грамотно планировать дизайн исследований и проводить статистический анализ результатов на достаточно высоком уровне. Важнейший инструмент ДМ — систематизированный обзор, в котором четко сформулированы вопросы, используются систематические и установленные методы идентификации, выделения и критической оценки соответствующих исследований, сбора и анализа его данных.

При анализе полученных результатов исследований разработчикам клинических протоколов предлагается использовать унифицированную шкалу степени убедительности доказательств [16, 18]:

1) доказательства убедительны: есть веские доказательства в пользу применения данного метода;

2) относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение;

3) достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств;

4) достаточно отрицательных доказательств: имеется достаточно доказательств, чтобы рекомендовать отказаться от применения данного метода в определенной ситуации;

5) веские отрицательные доказательства: имеются достаточно убедительные доказательства того, чтобы исключить данный метод из рекомендаций.

ДМ осознается также не только как тип медицинской практики, отличающийся последовательным и сознательным применением в лечении пациентов только методов, эффективность которых доказана в доброкачественных исследованиях, но и как путь осмысления медицинской практики, как современная форма научной медицинской практики. В области общественного здоровья и профилактической медицины использование принципов ДМ способствует более рациональному расходованию ресурсов и формированию более эффективной системы здравоохранения. ДМ, вернее ее преломление в виде доказательного общественного здоровья позволяют резко увеличить эффективность популяционных вмешательств и профилактических национальных программ [6, 18].

В области образования ДМ меняет существо как до-, так и послевузовского медицинского образования. Сегодня в развитых странах после-

вузовское образование врачей во многом основано на самообучении, то есть можно говорить о приоритете самостоятельной работы. Система непрерывного медицинского образования, завоевавшая сегодня наибольшее признание во всем мире, во многом основана на использовании современных информационных технологий. Развитие современной профилактической медицины строится как на создании комплексных междисциплинарных программ образования, так и на совершенствовании программ образования по отдельным специальностям.

Говоря о базовом образовании, следует отметить, что новые учебники, составленные с позиции ДМ, не должны содержать перечислений десятков симптомов или вариантов решений, а предназначены сообщать обучаемым сведения о надежности важнейших симптомов или действий, изменять диагностические алгоритмы с обеспечением известной надежности и терапевтические (профилактические) схемы с известной эффективностью.

Наиболее распространенным в зарубежных странах инструментом рационального использования медицинских технологий являются клинические руководства — формализованные рекомендации по ведению больных в конкретных клинических ситуациях, разработанные по определенной методологии и призванные помочь врачу и больному принять решение о рациональной помощи.

ДМ может служить основой совершенствования государственной политики в области здравоохранения [19]. В Германии, Франции и ряде других европейских стран внедрение и развитие ДМ лежит в «зоне ответственности» руководителей государств.

Будет большим преувеличением утверждать, что все лечебные вмешательства, широко применяемые в современной медицине, прошли проверку в ходе крупных рандомизированных клинических испытаний. По разным данным, такую проверку прошли только 30–50% вмешательств. Из-за врачебных ошибок, связанных с назначением лекарственных препаратов, в США ежегодно погибают 60–90 тыс. человек, и лишь 30% медицинских вмешательств, осуществляемых в этой стране, имеют твердые и убедительные доказательства эффективности. Очевидно, что в нашей стране тактика ведения пациентов существенно отличается в различных лечебных учреждениях.

Однако с каждым годом объем надежно проверенной информации стремительно увеличивается. ДМ выработала систему информирования, которая помогает преодолевать временной барьер между последними научными достижениями и их внедрением в повседневную работу врача. Такая информационная система доступна сегодня

и в России. Она получила название «Библиотека доказательной медицины» и состоит из 3 взаимосвязанных изданий. Во-первых; это «Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств», по сути дела Российский национальный формуляр, подготовленный коллективом ведущих российских ученых в соответствии с принципами ДМ и содержащий наиболее надежные сведения о разрешенных к применению в Российской Федерации лекарственных препаратах и принципах рациональной фармакотерапии. В нашей стране зарегистрировано около 15 000 торговых наименований лекарств, свыше 2000 международных непатентованных наименований, то есть действующих веществ. Поэтому практикующий врач в настоящее время уже не в состоянии запоминать очень большой объем информации о лекарственных препаратах, особенно о нежелательных явлениях, сопряженных с их применением, а также противопоказаниях и возможных лекарственных взаимодействиях. В связи с этим врачу любой специальности необходимо иметь доступ к фармакологическим справочникам. Прототипом этого руководства стал Британский национальный формуляр, вот уже несколько десятилетий являющийся настольной книгой врачей в Великобритании.

Вторым элементом системы «Библиотека доказательной медицины» является ежегодный справочник «Доказательная медицина», оригинал которого издается в Великобритании под названием «Clinical Evidence». Данный справочник переведен на все основные языки мира и в дополнение к формуляру составляет основу принятия клинических решений уже не только британских специалистов, но и врачей других стран.

Третий элемент информационной системы «Библиотека доказательной медицины» — «Ежегодный справочник клинических руководств, рекомендаций и протоколов», подготовленный ведущими российскими научными коллективами в рамках национальной программы по стандартизации. Опыт многих стран свидетельствует о том, что именно клинические руководства служат основным инструментом внедрения в практику достижений ДМ. Задача таких руководств — смоделировать наиболее типичные клинические ситуации и подсказать врачу наиболее рациональные действия. По сути, подобные справочники являются справочной или учебно-методической литературой нового типа.

В отношении внедрения в практику здравоохранения принципов медицины, основанной на доказательствах, в нашей стране в последние годы прослеживаются те же тенденции, что и во всем мире. Помимо широкого издания справочной литературы, Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации

утверждается все больше нормативных материалов в виде стандартов, перечней жизненно важных лекарственных средств (ПЖНВЛС), протоколов ведения пациентов с различными нозологическими формами. В области лабораторной диагностики и в профилактической медицине ДМ реализуется через разрабатываемые стандарты, методические указания и санитарные правила. Для совершенствования системы медицинского образования реализуются разработка и обновление ГОСов, учебных планов и программ подготовки медицинских кадров. ГОСы 3-го поколения учитывают самые современные требования к качеству подготовки специалистов. На их основе создаются образовательные программы с учетом актуальных принципов непрерывного образования. Учебные программы по дисциплинам должны соответствовать современным достижениям науки и практики, поддерживать преемственность с додипломным уровнем образования и предусматривать формирование междисциплинарных связей [10].

Литература

1. *Беляков В.Д., Чаклин А.В., Голубев И.Р., Каминский Г.Д.* Общие принципы и методические основы эпидемиологии неинфекционных заболеваний // Труды АМН СССР. — М., 1986. — Т. 1. — С. 72–91.
2. *Власов В.В.* Введение в доказательную медицину. — М: Медиасфера, 2001.
3. *Гоче П.* «Введение в основные принципы доказательной медицины» Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина): Материалы Междунар. совещ. «Доказательная медицина: новые подходы к образованию и практике в здравоохранении». Москва, 13–14 окт. 2005 г. Вып. VII. — М., 2006. — С. 19–41.
4. *Гринхалд Т.* Основы доказательной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. *Далматов В.В., Стасенко В.Л.* Тенденции развития отечественной эпидемиологии: Материалы науч. конф. с междунар. участием «Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее». — СПб., 2001. — С. 35–36.
6. *Дюран-Залески И.* Доказательства для обеспечения принятия решений в общественном здравоохранении // Высшая медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина): Сборник. Вып. VII. — М., 2006. — С. 31–41.
7. *Огарков П.И., Белов А.Б.* К вопросу о предмете и методе неинфекционной эпидемиологии: Материалы науч. конф. с междунар. участием «Достижения отечественной эпидемиологии в XX веке. Взгляд в будущее». — СПб., 2001. — С. 41–42.
8. Паспорта номенклатуры специальностей научных работников (медицинские науки). — М.: ГУ РИНКЦЭ, 2001.
9. *Плавинский С.Л.* Научные основы планирования и контроля качества в здравоохранении // Высшая

- медицинская школа России и Болонский процесс (доказательная медицина): Сборник. Вып. VII. — М., 2006. — С. 156–169.
10. Преподавателям и студентам высших учебных заведений. Информационные материалы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 74 с.
 11. *Фельдблюм И.В., Коза Н.М.* Опыт преподавания клинической эпидемиологии в рамках общепрофессиональной подготовки студентов по специальности «лечебное дело» // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2007. — № 4. — С. 56–57.
 12. *Черкасский Б.Л.* Клиническая эпидемиология и доказательная медицина // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2006. — № 3. — С. 5–8.
 13. *Черкасский Б.Л., Михеева И.В.* Клиническая эпидемиология и доказательная медицина: Материалы IX съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. 26–27 апр. 2007 г. Т. 1. — М.: Санэпидмедиа, 2007. — С. 39–403.
 14. *Шкарин В.В.* Интеграция и дифференциация в эпидемиологии // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2007. — № 5. — С. 10–15.
 15. *Fletcher Robert H., Suzanne W. Fletcher.* *Clinical Epidemiology the Essentials.* 4th ed. — Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
 16. *Guyatt G., Sinclair J., Cook D., Glaszion P.* Users' guide to the medical literature. XVI. How to use a treatment recommendation // *JAMA.* — 1999. — Vol. 281. — P. 1836–1843.
 17. *Marwick C.* Proponents gather to discuss practicing evidence-based medicine // *JAMA.* — 1997. — Vol. 278, N 7. — P. 531–532.
 18. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation (May 2001). Available at: cebm.net/levels_of_evidence.asp. Accessed August 26, 2005.
 19. *Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't // *BMJ.* — 1996. — Vol. 312. — P. 71–72.

Г.П. Терещенко

аспирант кафедры кожных и венерических болезней факультета последипломного профессионального образования ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ С УЧЕТОМ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Цель. Изучение морфологических особенностей гнездной алопеции в зависимости от активности заболевания.

Материал и методы. Исследованы биоптаты кожи скальпа пациентов с гнездной алопецией. Наряду со стандартными морфологическими признаками оценена экспрессия CD4+, CD8+, CD68+, интерлейкина-2 (IL-2), интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухолей α (ФНО- α)

Результаты. Данные клинко-морфологического и иммуногистохимического исследований подтверждают иммунный механизм воспаления при гнездной алопеции, который связан с формированием местной (обусловленной CD4+ и CD8+) цитотоксической воспалительной реакции Т-лимфоцитов при участии провоспалительных цитокинов Th1 (IL-2, IFN- γ , ФНО- α) и других клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата. Результаты исследования позволяют выявить прямую корреляционную связь между активностью заболевания и иммуноморфологическими изменениями в коже при гнездной алопеции.

Заключение. Признаки участия иммунных механизмов в патогенезе гнездной алопеции позволяют обсуждать целесообразность применения соответствующих патогенетических методов лечения.

Ключевые слова: гнездная алопеция, иммунное воспаление, цитотоксические Т-лимфоциты

Aim. Description of morphological characteristics of alopecia areata according to the disease activity.

Methods. Skin biopsies from scalp of patients with alopecia areata were studied: expression of CD4+, CD8+, CD68+, interleukin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor α (TNF- α) was assessed.

Results. In alopecia areata local inflammatory CD4+- and CD8+-mediated cytotoxic immune response develops with participation of proinflammatory cytokines (IL-2, IFN- γ , TNF- α). Correlation between clinical and morphological signs of alopecia areata activity can be seen.

Conclusion. Local skin immune-mediated inflammatory response in alopecia areata can be considered as target for pathogenetic therapy.

Key words: alopecia areata, immune response, cytotoxic T-lymphocytes

Введение

Гнездная алопеция (ГА) — распространенное воспалительное заболевание, характеризующееся патологическим выпадением волос и формированием очагов облысения на волосистой части головы, а иногда на других участках кожного покрова, включая область бороды, бровей, ресниц и туловища [1, 17, 18]. Этиология ГА по-прежнему неясна; большинство исследователей связывают заболевание с аутоиммунизацией, опосредованной аутоактивированными Т-лимфоцитами, при участии генетических факторов, экзогенных и эндогенных пусковых механизмов [4, 10, 11, 13].

ГА имеет три стадии клинической активности, последовательно сменяющие друг друга. В острой, или активной, стадии выявляют интенсивное выпадение волос с покраснением кожных покровов, в устье зияющих волосяных фолликулов (ВФ) — черные точки кадаверизованных волос либо пеньки волос в виде восклицательного знака. При хронической, или стационарной, стадии лишенный волос очаг остается без изменений, гиперемия исчезает, а кожа приобретает обычный цвет. Хроническая стадия может длиться неопределенный промежуток времени: от нескольких недель до нескольких лет. При благоприятном течении болезни в случае спонтанной ремиссии или в результате успешной терапии наступает следующая фаза — регрессирующая (или восстановительная), во время которой наблюдается возобновление роста волос в очаге.

Гистологические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования ГА демонстрируют наличие местной тканевой воспалительной реакции в очагах выпадения волос, при этом неспецифический воспалительный инфильтрат может располагаться вокруг волосяных фолликулов (ВФ), вокруг сосудов и иногда проникать интрафолликулярно. Воспалительный клеточный инфильтрат состоит в основном из Т-лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса. Т-лимфоциты, а именно CD4+ и CD8+, составляют основную массу клеток воспалительного инфильтрата, и, очевидно, играют ключевую роль в патогенезе ГА [3, 8, 15, 22, 24]. Однако потеря волос при ГА является результатом не только прямого воздействия на волосяные луковицы активированных Т-лимфоцитов, но и опосредованного влияния различных цитокинов [19]. Под действием активированных Т-хелперов происходит повышенная продукция провоспалительных Th1-цитокинов, основными из которых являются IL-2, IFN- γ , и ФНО- α [6, 7, 20].

Результаты изучения фенотипа клеток воспалительного инфильтрата и отражающие соотношение CD4+ и CD8+ лимфоцитов в воспалительном инфильтрате, в некоторой степени противоречивы [9, 13, 16, 20], поскольку в них не учитывались степень активности заболевания — острая и хро-

ническая стадии. Мы предположили, что степень активности заболевания должна коррелировать с изменением иммуноморфологического фенотипа клеток инфильтрата в очаге ГА. В связи с этим целью нашего исследования явились изучение морфологических и ИГХ-особенностей острой и хронической стадий ГА и уточнение патогенеза заболевания на основании полученных данных.

Материал и методы

Исследование выполнено на материале биопсий кожи скальпа 28 больных с клиническим диагнозом гнездная алопеция, подтвержденным гистологически. Возраст пациентов составил от 18 до 54 лет, в исследовании приняли участие 18 женщин и 10 мужчин. На основании объективного осмотра все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени активности заболевания. В 1-ю группу с активной стадией патологического процесса (продолжительность заболевания или текущего эпизода гнездной алопеции в среднем от 2–3 нед до 3 мес) были включены 14 пациентов. Из них потеря волос менее 25% была у 7, потеря волос 25–49% — у 3, потеря волос 50–74% — у 3 и потеря волос 75–99% — у 1. Хроническая стадия заболевания (продолжительностью от 3 мес до 5 лет и более) констатирована у оставшихся 14 больных. Из них у 3 потеря волос составила менее 25%, потеря волос 25–49% — у 2, потеря волос 75–99% — у 3 и полная потеря волос (100%) — у 6. Все пациенты не получали лечения по поводу ГА в течение 3 мес.

Образцы кожи из очагов облысения брали с помощью одноразового punch-биоптата диаметром 4 мм. Ткань фиксировали в 4% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин с установкой биоптатов «на ребро». Затем приготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм на стекла с поли-L-лизинным покрытием для иммуногистохимических исследований. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

ИГХ-исследования проводили с применением моноклональных антител к CD4+, CD8+, CD68+, IL-2, IFN- γ , ФНО- α («LabVision»).

По серийным парафиновым срезам, окрашенным гематоксилином и эозином, оценивали общие морфологические процессы при ГА, такие как наличие воспалительного инфильтрата и его распределение, наличие склероза, патология эпителия фолликулов, присутствие волос в ВФ. С помощью иммуногистохимической окраски определяли клеточный и цитокиновый состав воспалительного инфильтрата в биоптатах кожи больных с ГА. Результаты ИГХ-реакций оценивали количественно и полуколичественно. Рассчитывали число клеток CD4+, CD8+, CD68+ в поле зрения $\times 400$, а цитокины IL-2, IFN- γ и ФНО- α оценивали полуколичественно в баллах по общепринятой методике.

Полученные результаты сравнивали со данными полученными при морфологическом исследовании биоптатов кожи 7 здоровых людей, взятых с волосистой части головы (контрольная группа).

Результаты и обсуждение

Больные 1-й группы с активной стадией ГА и продолжительностью текущего эпизода 2–3 нед предъявляют жалобы на усиленное выпадение волос, сопровождающееся формированием очагов облысения, субъективно ощущаются симптомы в виде умеренного зуда, жжения, чувства ползания мурашек в коже скальпа, где позже формируются очаги алопеции. При осмотре пациентов на волосистой части головы определяются 1 или более очаги облысения диаметром 3–5 см. Очаги слегка гиперемированы, имеют четкую границу. В самом очаге и по его краю наблюдаются капаверизованные волосы в виде черных точек в устье фолликулов, а также пеньки волос в виде восклицательного знака. При ручной эпиляции волос на границе очагов выявляется зона расшатанных волос шириной около 0,3–1 см, в которой легко эпилируются телогеновые либо дистрофичные волосы, обламывающиеся у основания их выхода из устья ВФ на поверхность кожи.

У пациентов 2-й группы с хронической стадией заболевания клиническая картина ГА имеет более скудные симптомы. Пациенты жалуются на отсутствие роста волос, при этом субъективные жалобы, связанные с нарушением или изменением чувствительности кожи в очагах облысения, отсутствуют. Кожа в очагах облысения гипотрофична и имеет обычную окраску. Устья фолликулов не визуализируются, отсутствует зона расшатанных волос, черные точки обломанных волос или волосы в виде восклицательного знака не выявляются.

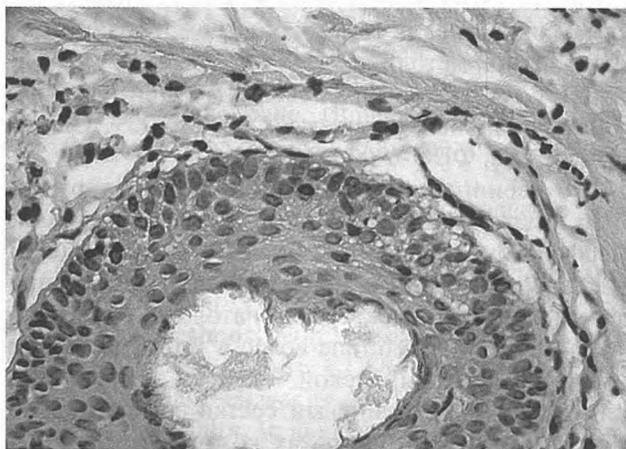


Рис. 1. Гистологическая картина ГА, активная стадия (×400)

Обильный воспалительный клеточный инфильтрат, окружающий ВФ и состоящий из лимфоцитов и макрофагов.

При окрашивании гематоксилином и эозином морфологическая картина в очагах ГА у всех больных определяется в виде неспецифического воспалительного инфильтрата, состоящего из Т-лимфоцитов, макрофагов и других лимфоцитотроцитарных элементов, включая клетки Лангерганса (рис. 1).

Неспецифический воспалительный инфильтрат особенно выражен в активную стадию ГА, при этом основную массу клеток составляют Т-лимфоциты и макрофаги. Инфильтрат может располагаться как вокруг волосяных фолликулов, так и вокруг сосудов. На основании распределения инфильтрата условно можно выделить 3 морфологических типа воспаления:

- с преимущественной перифолликулярной инфильтрацией – у 5 из 14 больных с активной стадией ГА (36%);
- с преимущественной периваскулярной инфильтрацией – у 4 из 14 больных с активной стадией ГА (28%);
- смешанный вариант (инфильтрация как вокруг сосудов, так и вокруг волосяных фолликулов) – у 5 из 14 больных с активной стадией ГА (36%).

В активной стадии ГА отмечается также выраженный дис- и паракератоз эпителия (в единичных биоптатах наблюдались признаки апоптоза), инфильтрация стромы.

В хронической стадии очаги воспалительной инфильтрации слабо выражены. Отмечаются атрофия волосяных фолликулов, перифолликулярный и периваскулярный склероз, склероз дермы, который заключается в утолщении коллагеновых волокон, фиброзных тяжах, уменьшении отека тканей, склероз стенок сосудов (в одном биоптате в просвете наблюдались детрит и петрификаты) (рис. 2).

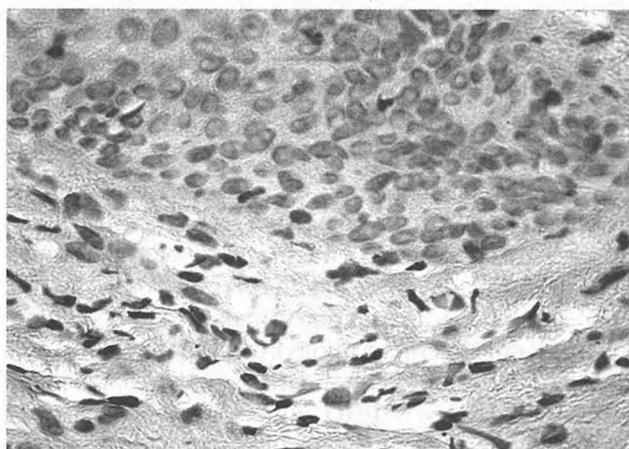


Рис. 2. Гистологическая картина ГА, хроническая стадия (×400)

Отмечается склероз дермы с выраженным перифолликулярным склерозом.



Рис. 3. ИГХ-исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата

При ИГХ-исследовании в активную стадию ГА основную массу клеток перифолликулярного и периваскулярного инфильтрата составляют Т-лимфоциты CD8+ – до 67%, CD4+ – до 10%, CD68+ – до 23%. Хроническая стадия ГА характеризуется снижением абсолютного количества клеток CD8+, CD4+, CD68+ инфильтрата в поле зрения, тогда как в процентном отношении происходит перераспределение клеток с уменьшением CD8+ (до 35%) и относительным увеличением CD4+ и CD68+ (до 15 и 50% соответственно). Распределение клеток воспалительного инфильтрата при ИГХ-исследовании в активную и хроническую стадии ГА показано в табл. 1.

Характеризуя профиль воспалительных цитокинов Th-1 при ГА, следует отметить повышенное содержание IFN- γ в воспалительном инфильтрате (5 баллов) и внутри волосяных фолликулов (4 балла), причем эти значения одинаковы как в активную, так и в хроническую стадии ГА. Провоспалительный цитокин IL-2 определяется в большей степени в активную стадию ГА как в воспалительном инфильтрате (до 6 баллов), так и в волосяных фолликулах (до 2 баллов), однако его содержание несколько снижается при хронической форме заболевания. Высокое содержание TNF- α больше выражено в активную стадию заболевания (до 6 баллов), оставаясь повышенным в хроническую стадию (до 4 баллов) (рис. 4).

Сопоставив результаты морфологического и ИГХ-исследования с клинической картиной заболевания, можно выявить прямую корреляцию между активностью патологического процесса и местными иммунноморфологическими изменениями в коже при ГА. Так, в активную (острую) стадию заболевания определяется массивный воспалительный инфильтрат с преоблада-

нием цитотоксических Т-лимфоцитов и повышенным содержанием провоспалительных цитокинов. Учитывая клиническую картину активной стадии ГА, можно предположить, что именно эти местные иммунные реакции являются причиной размягчения и выпадения волос, а также специфических изменений кожи, таких как легкая гиперемия и парестезии. Напротив, в хроническую стадию ГА, когда клинически очаг облысения уже сформирован, отсутствуют гиперемия кожи и специфические признаки расширения границ очагов. В эту стадию мы можем наблюдать характерные патоморфологические и ИГХ-изменения: минимальную степень клеточного ответа в виде уменьшения воспалительного инфильтрата и перераспределения клеток инфильтрата (CD8+ и CD4+) с преобладанием фибробластических и гистиоцитарных элементов. Содержание провоспалительных цитокинов Th-1 в хроническую стадию ГА также достоверно снижается. Эти изменения отражают смену воспалительной реакции в очаге ГА на репаративные и склеротические механизмы.

Отсутствие единого мнения о причинах появления и закономерностях течения ГА делает актуальной проблему изучения звеньев патогенеза этого дерматоза, поскольку полученные данные позволят разработать патогенетические методы терапии.

Полученные к настоящему времени данные о патологии ГА свидетельствуют о том, что в основе патогенеза заболевания лежат локальные иммунные нарушения в волосяных фолликулах по механизму реакция гиперчувствительности IV типа (РГЧ IV типа, или гиперчувствительность замедленного типа), которая обусловлена клеточными иммунными реакциями в виде сенсибилизации Т-лимфоцитов, проявляющих цитотоксичность

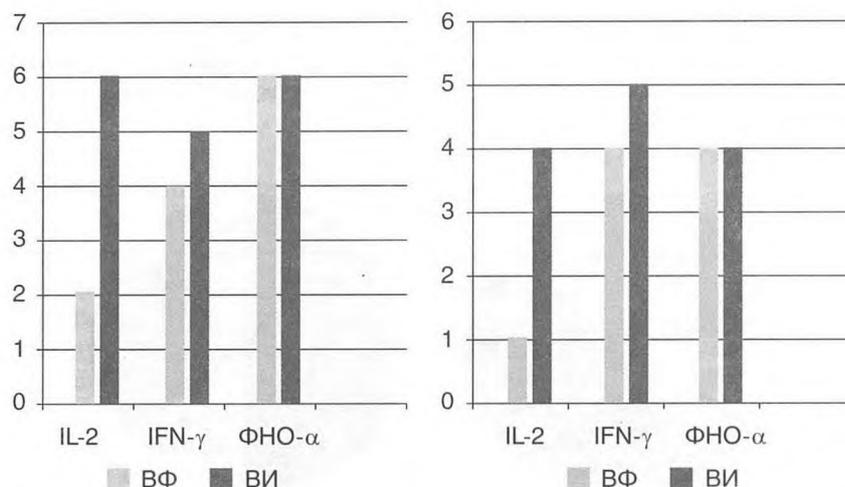


Рис. 4. Распределение провоспалительных цитокинов при ИГХ в активную и хроническую стадии ГА
Примечание: ВФ – волосяной фолликул; ВИ – воспалительный инфильтрат.

путем секреции цитокинов [2]. При ГА эти нарушения связаны с действием Т-лимфоцитов CD8+ и CD4+ и изменением цитокинового профиля при действии IL-2, IFN-γ и ФНО-α и способствуют усилению апоптоза в матриксе ВФ и формированию неспецифического аутоиммунного воспаления.

В нашем исследовании мы определили, что выявляемый при гистологическом и ИГХ-исследовании воспалительный инфильтрат состоит в основном из цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+ и CD4+), макрофагов CD68+ и других лимфогистиоцитарных клеток, включая клетки Лангерганса. Среди Т-лимфоцитов преобладают CD8+, которые, по-видимому, обуславливают формирование цитотоксического иммунного ответа. Полученные данные совпадают с результатами работ ряда авторов, в которых также отмечено преобладание CD8+ по сравнению с CD4+ что указывает на их высокую патогенетическую значимость [7, 21, 23]. Считают, что высокое содержание лимфоцитов CD8+ за счет кооперации с Т-хелперами (CD4+), макрофагами и клетками Лангерганса формирует опосредованный Т-клетками цитотоксический иммунный ответ, ассоциированный с NK-клетками [5, 6, 17]. Воспалительный лимфогистиоцитарный инфильтрат располагается не только вокруг ВФ, но может проникать внутрь клеток волосяной луковицы и окружать сосуды, что отражает морфогенез аутоиммунного воспаления. Иммунный цитолиз клеток ВФ осуществляется не только за счет Т-лимфоцитов, но и за счет провоспалительных цитокинов Th-1, таких как IL-2, IFN-γ и ФНО-α. При этом предполагают, что IL-2 играет роль инициатора аутоиммунного воспалительного процесса [7]. В настоящее время IFN-γ рассматривается

как единственный цитокин, способный индуцировать HLA-DR антигены в клетках волосяных фолликулов, что является важным условием специфического взаимодействия цитотоксических Т-лимфоцитов с эпителием матрикса волоса [14, 19]. ФНО-α, являясь сильным индуктором апоптоза, подавляет пролиферацию кератиноцитов и совместно с IFN-γ оказывает синергичный антипролиферативный эффект, что также обуславливает возможную роль ФНО-α в иммунном механизме развития очаговой алопеции [12, 21]. Высокое содержание ФНО-α, больше выраженное в активную стадию заболевания, подтверждает его участие в механизмах цитотоксического повреждения волосяных фолликулов. Исследуемые цитокины продуцируются клетками как лимфогистиоцитарного инфильтрата, так и ВФ при их иммунном повреждении. Мы подтвердили это, обнаружив IL-2 и IFN-γ в воспалительном инфильтрате и между клетками матрикса ВФ. Поврежденный эпителий ВФ является главным продуцентом ФНО-α, подготавливая тем самым апоптоз поврежденных клеток.

На основании полученных данных можно говорить о патогенезе ГА, развивающемся по механизму аутоиммунного воспаления, соответствующему РГЧ IV типа. В связи с этим иммунноморфологические и противовоспалительные подходы к терапии ГА должны быть направлены на подавление цитотоксических Т-лимфоцитов и цитокинов Th-1.

Таким образом, ГА имеет иммунный патогенез с развитием иммунного воспаления при участии цитотоксических Т-лимфоцитов, которые доминируют среди клеток воспалительного инфильтрата. Цитотоксический эффект осуществляется за счет кооперации Т-лимфоцитов (CD8+ и

CD4+) и гистиоцитов, включая макрофаги CD68+ и клетки Лангерганса, а также гиперпродукции провоспалительных цитокинов Th-1 (IL-2, IFN- γ и ФНО- α) как клетками воспалительного инфильтрата, так и клетками ВФ. В результате этого происходят усиление апоптоза и иммунный цитолиз матричных клеток ВФ, что проявляется выпадением волос в активную стадию ГА и формированием склеротических изменений в перифолликулярных тканях в хроническую стадию патологического процесса.

Литература

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. Медицинская книга. – Н. Новгород: Изд. НГМА, 2000. – 79 с.
2. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
3. Гаджигорова А.Г., Коган Е.А., Потехаев Н.Н. и др. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездовой алопеции // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. – № 2. – С. 23–31.
4. Суворова К.Н., Гаджигорова А.Г. Гнездная алопеция. Ч. 1: Этиология и патогенез // Вестн. дерматол. и венерол. – 1998. – № 5. – С. 67–73.
5. Bodemer C., Peuchmaur M., Fraitag S. et al. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata // J. Invest. Dermatol. – 2000. – Vol. 114, N 1. – P. 112–116.
6. Brajac I., Gruber F., Petroveckí M., Malnar-Dragojević D. Interleukin-2 receptor alpha-chain expression in patients with alopecia areata // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2004. – Vol. 12, N 3. – P. 154–156.
7. Chodorowska G., Dabrowska-Członka M., Bartozinska J. et al. The immunological aspects of alopecia areata // Ann. Univ. Mariae Curie Skłodowska. – 2007. – Vol. LXII, N 1. – P. 37.
8. Emel D.C., Ekin S., Meltem U. et al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata // Am. J. Dermatopathol. – 2009. – Vol. 31. – P. 53–60.
9. Gilhar A., Landau M., Assy B. et al. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 138. – P. 916–922.
10. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, N 8. – P. 2019–2027.
11. Goh C., Finkel M., Cristos P.J. et al. Profile of 513 patients with alopecia areata: association of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Vol. 20. – P. 1055–1060.
12. Hibino T., Nishiyama T. Role of TGF-beta2 in the human hair cycle // J. Dermatol. Sci. – 2004. – Vol. 35. – P. 9.
13. Kalish R.S., Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity – the evidence is compelling // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 2003. – Vol. 8, N 2. – P. 164–167.
14. Katagiri K., Arakawa S., Hatano Y. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis // Arch. Dermatol. Res. – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 397–401.
15. Khalid Jameel, Amer Ejaz, Majid Sohail et al. Value of transverse section scalp biopsy in alopecia areata – a clinicopathological correlation // J. Col. Physicians Surgeons Pakistan. – 2008. – Vol. 18, N 6. – P. 338–341.
16. McElwee K.J. et al. The pathogenesis of alopecia areata in rodent models // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. – 2003. – Vol. 8. – P. 6.
17. Messenger A.G., Bleehen S.S. Expression of HLA-DR by anagen hair follicles in alopecia areata // J. Invest. Dermatol. – 1985. – Vol. 85. – P. 569–572.
18. Olsen E., Hordinsky M., McDonald-Hull S. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. National Alopecia Areata Foundation // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40. – P. 242–246.
19. O'Shea J., Ma A., Lipsky. Cytokines and autoimmunity // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2. – P. 37–45.
20. Shapiro J., Madani S. Alopecia areata update // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42. – P. 549.
21. Thein C., Strange P., Hansen ER., Baadsgaard O. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation // Arch. Dermatol. Res. – 1997. – Vol. 289, N 7. – P. 384–388.
22. Todes-Taylor N., Turner R., Wood G.S. et al. T cell subpopulations in alopecia areata // J. Am. Acad. Dermatol. – 1984. – Vol. 11. – P. 216–223.
23. Tsuboi H., Tanei R., Fujimura T. et al. Characterization of infiltrating T cells in human scalp explants from alopecia areata to SCIP nude mice: possible role of the disappearance of CD8+ T lymphocytes in the process of hair regrowth // J. Dermatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 797–802.
24. Whiting D.A. Histopathologic features of alopecia areata: a new look // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 139. – P. 1555–1559.



ИВАН ИВАНОВИЧ ДЕДОВ

(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

12 февраля 2011 г. отмечает свой юбилей академик РАН и РАМН Иван Иванович Дедов – директор ФГУ «Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России», заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, главный эндокринолог Минздравсоцразвития России, президент Российской ассоциации эндокринологов.

Окончив в 1958 г. среднюю школу с золотой медалью, И.И. Дедов поступает в Воронежский медицинский институт. В 1964–1972 гг. продолжает обучение в аспирантуре, а затем работает младшим научным сотрудником в лаборатории нейроэндокринологии Института медицинской радиологии АМН СССР в г. Обнинске. В 1973 г. И.И. Дедова приглашают в Москву, и до 1982 г. он работает старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной эндокринологии Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. Докторскую диссертацию защитил в 1976 г.

С 1982 по 1988 г. И.И. Дедов – профессор кафедры факультетской терапии, заведующий курсом эндокринологии 1-го лечебного факультета Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне – Первый Московский государственный медицинский университет), а с 1988 г. и по настоящее время Иван Иванович – заведующий кафедрой эндокринологии нашего университета.

Преподавание эндокринологии в Первом ММИ им. И.М. Сеченова долгое время проводилось в рамках программы внутренних болезней на терапевтических кафедрах. В конце 70-х гг.

прошлого века на базе факультетской терапевтической клиники имени А.В. Виноградова был создан первый курс эндокринологии. Возглавил новое направление профессор И.И. Дедов. С этого времени начался период активного накопления научного, клинического и педагогического опыта. Молодые эндокринологи принимали активное участие в работе студенческого научного общества, проводили конференции молодых ученых, был организован первый научный кружок для студентов по эндокринологии. Накопленный за эти годы большой клинический и педагогический опыт, подготовленные научные и врачебные кадры предопределили дальнейший этап развития – преобразование курса в кафедру эндокринологии. 19 июля 1988 г. был подписан приказ об организации кафедры эндокринологии 1-го лечебного факультета Первого ММИ со своей клинической базой, насчитывающей 40 коек. С 1996 г. коечный фонд клиники эндокринологии расширился до 70 коек и преподавание велось для обоих лечебных факультетов и медико-профилактического факультета, на кафедре ежегодно обучались от 1000 до 1300 студентов. С 1990 по 2008 г. помимо студентов лечебных факультетов на кафедре проходили обучение студенты факультета подготовки научных и научно-педагогических кадров. За 18 лет существования факультета было обучено около 1000 студентов. Многие из выпускников факультета в настоящее время продолжают работать на кафедре и в крупных эндокринных центрах в качестве ведущих сотрудников, доцентов, профессоров.

Для оптимизации учебной, научной и практической работы в области эндокринологии в 1989 г. министр здравоохранения СССР Е.И. Чазов принял решение об организации в СССР Эндокринологического научного центра, на альтернативной основе директором центра был избран И.И. Дедов.

2 июня 1988 г. министр здравоохранения СССР Е.И. Чазов подписал приказ об организации научно-учебно-практического объединения в составе Всесоюзного эндокринологического научного центра АМН СССР (ныне ФГУ ЭНЦ МЗРФ) и кафедры эндокринологии Первого ММИ им. И.М. Сеченова и их клиники.

С 1989 г. и по настоящее время И.И. Дедов является директором ФГУ «ЭНЦ Минздравсоцразвития РФ» – единственного в России и широко известного за ее пределами научно-исследовательского, лечебного, организационно-методического и педагогического комплекса эндокринологического профиля, включающего 3 института (Институт клинической эндокринологии, Институт диабета, Институт детской эндокринологии) и работающего в тесном сотрудничестве с кафедрой

эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета и кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. По существу, в стране впервые были созданы методы обучения врачей по специальностям «эндокринология», «диабетология» и «детская эндокринология» по согласованной программе вузовского и послевузовского повышений квалификации.

По инициативе И.И. Дедова в Центре начали разрабатываться приоритетные научные направления, включающие изучение механизмов развития эндокринных заболеваний и новые технологии в области диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета и его сосудистых осложнений; этиологии болезней гипоталамо-гипофизарной системы, в том числе опухолей гипофиза.

Под руководством И.И. Дедова в ЭНЦ и на кафедре эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводятся модернизация методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы, включающих радиационно-индуцированные и йоддефицитные заболевания; изучение функции репродуктивной системы; оптимизация методов и средств диагностики, лечения и профилактики эндокринопатий детского возраста, гормонально-активных опухолей эндокринных желез; генетики и иммунологии эндокринных заболеваний.

Под руководством И.И. Дедова эндокринология из узкой, во многом второстепенной по отношению к биохимии гормонов, области превратилась в приоритетную клиническую дисциплину. Трудно переоценить своевременность этого, учитывая лидирующее место эндокринной патологии в структуре заболеваемости в последние годы.

По инициативе и при непосредственном участии И.И. Дедова разработана и реализуется Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». В рамках этой программы заново создана диабетологическая служба России, кардинально изменившая ситуацию в стране. В области сахарного диабета впервые проведено генотипирование различных этнических групп больных сахарным диабетом, уникальные результаты которого вошли в Международный реестр генетических исследований сахарного диабета, идентифицированы предрасполагающие и протективные гены, определяющие риск развития сахарного диабета 1-го типа и его сосудистых осложнений в различных популяциях. Разработаны методы медико-генетического прогнозирования индивидуального риска развития диабета в «ядерных» семьях больных диабетом. Определены критерии формирования групп повышенного риска. Разработаны и внедрены в широкую клиническую практику новые методы диагностики и патогенетического лечения таких сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца, синдром диабетической

стопы, ретинопатия и нефропатия. Создан и функционирует Государственный регистр больных сахарным диабетом РФ, создана национальная база данных по больным с аденомами гипофиза.

Академик И.И. Дедов является координатором программы «Борьба с йоддефицитными заболеваниями щитовидной железы», в рамках которой проводятся работы по мониторингу йоддефицитных состояний в РФ.

По инициативе И.И. Дедова создан Институт детской эндокринологии и разрабатывается Программа молекулярно-генетических и иммунологических исследований эндокринопатий детского возраста. Создан Государственный регистр детей с синдромом гипофизарной карликовости; функционирует Центр роста. Впервые в мире под руководством академика И.И. Дедова был применен метод протонотерапии у детей с опухолями гипофиза и разработана уникальная система реабилитации детей с различной эндокринной патологией.

Особое значение И.И. Дедов уделяет вопросам улучшения преподавания эндокринологии и подготовки высокообразованных специалистов. С его помощью и под его руководством организовано 8 кафедр и 9 курсов эндокринологии и диабетологии в различных регионах России.

В 1994 г. И.И. Дедов был избран действительным членом РАМН, а в 2002 г. — академиком РАН.

Академик И.И. Дедов является автором свыше 500 научных трудов, в том числе 37 монографий, автором учебника по эндокринологии для студентов медицинских вузов. Он является главным редактором журналов «Сахарный диабет», «Ожирение и метаболизм» и «Проблемы эндокринологии».

Научная, педагогическая и общественная деятельность Ивана Ивановича по достоинству оценена государством и научным сообществом. И.И. Дедов является лауреатом высшей награды РАМН — премии и золотой медали им. Н.И. Пирогова. За научные достижения и заслуги он удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки РФ», награжден орденами Дружбы народов и «За заслуги перед Отечеством» II, III и IV степени.

Глубокоуважаемый Иван Иванович! В день Вашего юбилея примите самые теплые и искренние поздравления от всех нас, Ваших сотрудников по кафедре эндокринологии и учеников! Мы желаем Вам и Вашим близким крепкого здоровья, большого личного счастья, новых творческих успехов в науке, педагогической и врачебной деятельности!

*Сотрудники кафедры эндокринологии
лечебного факультета ГОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России»*

СОБЫТИЕ

Приглашаем принять участие в **IV Международной телеконференции «Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии»**, которая пройдет с 22 февраля по 4 марта 2011 г.

К участию в телеконференции приглашаются ученые, научные деятели, аспиранты, студенты всех специальностей, связанных с медициной, биологией и экологией.

Срок принятия статей: до 16 февраля 2011 г.

Режим конференции – заочный, off-line

Язык конференции – русский и английский

После публикации всех статей на сайте <http://tele-conf.ru> будет проходить их обсуждение с помощью системы комментирования, авторы ответят на все возникшие вопросы. Также по окончании телеконференции будет издан сборник тезисов.

В IV Международной телеконференции предусмотрены следующие направления:

- Актуальные проблемы здоровья человека
- Актуальные проблемы физиологии, морфологии, жизнедеятельности, систематики и биоразнообразия растений и животных
- Актуальные проблемы инфектологии, протистологии, гельминтологии и арахноэнтомологии
- Биологически активные вещества и лекарства
- Наследственные, морфологические, клеточные и молекулярные факторы жизнедеятельности организма и клеток
- Актуальные проблемы экологии окружающей среды и безопасности жизнедеятельности
- Методика и методология исследовательской деятельности
- Актуальные проблемы гуманитарных дисциплин и преподавательской деятельности

Порядок участия в IV Международной телеконференции:

Тексты заявки и статьи выслать одним файлом не позднее 16 февраля 2011 г. на 2 адреса: tele-conf@mail.ru, tele-conf@yandex.ru.

Имя файла должно включать фамилию первого автора и название города, например, ИвановСамара.

Если у вас несколько статей – присылайте их в разных файлах (Иванов2Самара и т.д.).

Нельзя помещать несколько статей в одном файле.

Правила оформления статей для участия:

Статьи до 18 стр. (при согласовании с редакцией можно увеличить объем статьи) печатать в Word 2003–2007, шрифт 13 (Times New Roman), межстрочный интервал – 1,5. Поля страницы со всех сторон – 2 см.

Таблицы и рисунки (черно-белые) должны быть встроены в текст статьи.

Внимание: допускается не более 1 таблицы и не более 1 рисунка в каждой статье!

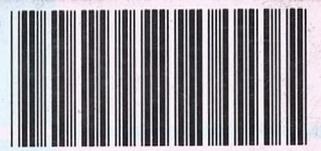
Сноски на литературу оформляются в квадратных скобках. За достоверность данных и научное содержание работы ответственность несет автор.

По любым интересующим вас вопросам обращаться:

Телефон: (3822) 41-36-79 (профессор Николай Николаевич Ильинских)

E-mail: tele-conf@yandex.ru, tele-conf@mail.ru

Наш сайт: <http://tele-conf.ru/>



00178395