

Научно-практический журнал

Издается с 2008 г.  
по решению ученого совета КГМУ  
и экспертного совета МСЧ МВД  
по РТ

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное  
учреждение здравоохранения  
«Медико-санитарная часть  
Министерства внутренних дел  
по Республике Татарстан»

Государственное образовательное  
учреждение высшего  
профессионального образования  
«Казанский государственный  
медицинский университет»

#### Адрес редакции:

420059, г. Казань,  
ул. Оренбургский тракт, 132,  
Клинический госпиталь  
МВД по РТ

Контактные телефоны:  
(843) 291-26-82,  
(843) 277-88-84 (факс)

e-mail: edition\_bccm@mail.ru,  
namirov@mail.ru,  
sayarabdul@yandex.ru,  
http: www.kgmu.kcn.ru

*Редколлегия журнала  
может не разделять точку зрения  
авторов на ту или иную проблему*

В авторской редакции  
Обложка художника  
*С.Ф.Сафаровой*  
Техническая редакция, верстка  
*Ю.Р.Валиахметовой*  
Корректор  
*Н.А.Петрова*

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Подписано в печать 20.05.09.  
Усл.печ.л. 8,37.  
Тираж 1000 экз.  
Заказ О-36

Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Медицина»  
ГУЗ «РМБИЦ». 420059 Казань,  
ул. Хади Такташа, 125.  
Отпечатано отделом оперативной  
полиграфии ГУЗ «РМБИЦ».  
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

© Медико-санитарная часть МВД  
по РТ, 2009  
© Казан. гос. мед. у-нт, 2009  
© Казан. гос. мед. акад., 2009

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

## THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 2, выпуск 1 2009

#### Главный редактор

*Н.Б.АМИРОВ*, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной  
практики КГМУ, академик РАЕ, заслуженный врач РТ

#### Заместитель главного редактора

*А.А.ВИЗЕЛЬ*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой  
фтизиопульмонологии КГМУ, академик АН РН, заслуженный врач РТ

#### Ответственный секретарь

*С.Р.АБДУЛХАКОВ*, к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной  
практики КГМУ

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

*Н.Х.АМИРОВ*, д.м.н., профессор, академик РАМН;  
*А.Ю.АНИСИМОВ*, д.м.н., профессор, зав. курсом скорой мед.  
помощи кафедры медицины катастроф КГМА, зам. гл. врача  
МУЗ ГБ СМП № 1 по медицинской части; *В.А.АНОХИН*, д.м.н.,  
профессор, зав. кафедрой детских инфекций КГМУ;  
*И.Ф.АХТЯМОВ*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии,  
ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заслуженный  
врач РТ; *А.С.ГАЛЯВИЧ*, д.м.н., профессор, чл.-корр. АН РТ,  
зав. кафедрой факультетской терапии КГМУ, заслуженный врач РТ;  
*А.У.ЗИГАНШИН*, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии  
КГМУ, лауреат Госпремии РТ; *К.Ш.ЗЫЯТДИНОВ*, д.м.н., профессор,  
ректор КГМА; *М.В.ПОТАПОВА*, к.м.н., начальник МСЧ МВД по РТ,  
полковник внутренней службы; *О.Н.СИГИТОВА*, д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой общей врачебной практики КГМУ, заслуженный  
врач РТ; *А.С.СОЗИНОВ*, д.м.н., профессор, ректор КГМУ

**Ж**урнал «Вестник современной клинической медицины» основан в 2008 году.

В научно-практическом журнале представлены статьи, включающие в себя материалы о современных методах диагностики и лечения больных, вопросы профилактики, результаты научных исследований в клинике.

На страницах журнала печатаются ведущие ученые-медики как Российской Федерации, так и ближнего и дальнего зарубежья.

Журнал представляет научно-практический интерес для врачей различных специальностей, научных работников, преподавателей медицинских вузов и курсов последипломного образования.



*Начальник медико-санитарной части  
МВД по РТ, полковник внутренней службы,  
кандидат медицинских наук  
**Потапова Марина Вадимовна***

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ..... 5

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Медицинская этика в деятельности медицинского персонала медико-санитарных частей органов внутренних дел. **М.В.Потапова, Р.С.Мингазов** ..... 6

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дисфункция эндотелия у больных хронической сердечной недостаточностью. **Н.А.Кошелева, А.П.Ребров** ..... 9

Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии. **Г.Г.Мусалимова, В.Н.Саперов, Д.С.Марков, Л.А.Воропаева, А.Р.Рахимзянов, Ю.М.Нагаева** ..... 14

Оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексном лечении пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой. **Т.А.Никонорова, О.В.Петрова, Г.Г.Мусалимова, В.Н.Саперов, Д.С.Марков, Л.А.Воропаева, А.Р.Рахимзянов, Ю.М.Нагаева** ..... 20

### ОБЗОРЫ

Результаты динамического наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение 2—5 лет. Обзор литературы. **И.Ю.Визель, Е.И.Шмелев, А.А.Визель** ..... 27

### ЛЕКЦИИ

Неспецифический язвенный колит: современные подходы к диагностике и лечению. **С.Р.Абдулхаков, Р.А.Абдулхаков** ..... 32

Диагностика и лечение осложненной цирроза печени. Ведение пациентов с отеочно-асцитическим синдромом. **И.А.Гималетдинова** ..... 41

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Анализ результатов скринингового исследования на сифилис соматических больных (по данным поликлиники МСЧ МВД по РТ). **Л.К.Бунакова, Е.Ф.Мерикова** ..... 47

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Основные положения, таблицы, схемы и комментарии к Российским рекомендациям 2008 г. (в помощь практическому врачу). **Н.Б.Амиров** ..... 49

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Случай успешного тромболитизиса у больного с острым инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка в условиях неспециализированного стационара. **Л.Х.Сафаргалиева** ..... 66

## CONTENTS

EDITORIAL ..... 5

### LEADING ARTICLE

Medical ethics in activity of the medical personnel of medical unit of internal affairs employees. **M.V.Potapova, R.S.Mingazov** ..... 6

### ORIGINAL ARTICLES

Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. **N.A.Kosheleva, A.P.Rebrov** ..... 9

Clinical and immunological evaluation of the recombinant human interleukine-2 (roncoleukin) efficiency in the treatment of mycoplasmal and chlamidia pneumonias. **G.G.Mousalimova, V.N.Saperov, D.S.Markov, L.A.Voropayeva, A.R.Rakhimzyanov, Yu.M.Nagayeva** ..... 14

Estimation of efficiency of recombinant human interleukine-2 (roncoleukin) in complex treatment of patients with steroid-dependent bronchial asthma. **T.A.Nikonorova, O.V.Petrova, G.G.Mousalimova, V.N.Saperov, D.S.Markov, L.A.Voropayeva, A.R.Rakhimzyanov, Yu.M.Nagayeva** ..... 20

### REVIEWS

Results of dynamic observation after patients with chronic obstructive pulmonary diseases during 2—5 years. Literature review. **I.Yu.Vizel, E.I.Shmelev, A.A.Vizel** ..... 27

### LECTURES

Non-specific ulcerative colitis: up-to-date approaches to diagnostics and treatment. **S.R.Abdoulkhakov, R.A.Abdoulkhakov** ..... 32

Diagnosis and treatment of liver cirrhosis complications. Management of patients with edemato-ascitic syndrome. **I.A.Gimaletdinova** ..... 41

### BRIEF ARTICLES

Analysis of results of screening examination of somatic patients for syphilis (on data of polyclinic of Ministry of Internal Affairs of RT). **L.K.Bounakova, E.F.Merikova** ..... 47

### FOR GENERAL PRACTITIONER

Prophylaxis, diagnostics and treatment of arterial hypertension. Basic principles, tables, charts and commentaries to Russian recommendations of 2008 (to help the general physician). **N.B.Amirov** ..... 49

### CLINICAL OBSERVATIONS

Case of successful thrombolysis in the patient with acute myocardial infarction of the left ventricle lower wall in settings of a non-specialized hospital. **L.H.Safargaliyeva** ..... 66

## СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

Обзор I Межрегиональной научно-практической конференции МСЧ МВД РФ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики».

**Л.М.Хабирова** ..... 68

Четвертый конгресс Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO).

**С.Р.Абдулхаков** ..... 69

**Правила оформления статей для авторов в журнал «Вестник современной клинической медицины»** ..... 71

## CONGRESSES, CONFERENCES

Review of the 1<sup>st</sup> interregional scientific-research conference of MSU of RF MIA «Actual problems of diagnostics, treatment and prophylaxis».

**L.M.Khabirova** ..... 68

IV Congress of European organization on ulcerative colitis and Crohn's disease studies. **S.R.Abdoukhakov** ..... 69

**The rules for authors for article registration into the periodical «Bulletin of up-to-date clinical medicine»** ..... 71

## *Глубокоуважаемые коллеги!*

Перед вами очередной номер научно-практического рецензируемого журнала «Вестник современной клинической медицины». Мы благодарны вам за ценные советы и практическую помощь в улучшении качества оформления публикаций в журнале. Мы и дальше рассчитываем на вашу поддержку и, главное, на плодотворное сотрудничество на страницах нашего журнала.

Медицинская наука не стоит на месте, а постоянно развивается и совершенствуется. В этом отношении чрезвычайно важно мнение каждого специалиста, врача, научного работника, основанное как на личном клиническом опыте, так и на результатах многоцентровых исследований. Поэтому в работе нашего журнала принимают участие широкий круг врачей из России, ближнего и дальнего зарубежья — специалисты практически во всех областях медицины.

В журнале публикуются обзорные статьи, оригинальные работы, отдельные «случаи из практики» с подробным клиническим разбором, а также статьи, содержащие данные экспериментальных исследований. Мы планируем после наиболее интересных и спорных статей печатать высказывания признанных специалистов в рубрике «Мнения приглашенных комментаторов».

На страницах журнала вас ждут встречи с интересными собеседниками, опытнейшими специалистами. Будут публиковаться материалы встреч за «круглым столом» по дискуссионным вопросам, появятся рубрики: «Письма в редакцию», «Зарубежный опыт», «Это интересно», «Взгляд в прошлое» и др.

Мы постараемся, чтобы в каждом номере интересные и полезные для себя статьи, обзоры, лекции и другие материалы находили не только опытные специалисты, но и те, кто делает только первые шаги в области медицины. Будут формироваться и тематические номера.

Ряд положений, высказанных в статьях, будут носить намеренно дискуссионный характер, и этим выражается призыв к продолжению дискуссии.

Предполагается также публикация отдельных переводных статей из зарубежных журналов (после получения соответствующего разрешения авторов и редакторов журналов), а также разборов с мультидисциплинарных позиций сложных клинических наблюдений.

Особое внимание мы будем уделять статистической обработке материала. Медицина — наука эмпирическая, поэтому статистика является ее базисом, и только на основании статистической обработки выдвигаемые положения становятся доказуемыми.

Дорогие друзья, редколлегия журнала «Вестник современной клинической медицины» желает вам здоровья, удачи в медицинской деятельности, большого личного счастья и призывает заинтересованных специалистов к плодотворному сотрудничеству на страницах журнала.



*Наиль Багауевич Амиров,  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАЕ,  
заслуженный врач РТ*

УДК 614.253:351.74(470.41)

## **МЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА МЕДИКО-САНИТАРНЫХ ЧАСТЕЙ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ**

**М.В.Потапова, Р.С.Мингазов**

*Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан, Казань*

**Реферат.** В статье отражены основные положения этики, деонтологии и этикета, которые тесно связаны между собой. Сформулированы основополагающие требования медицинского этикета к врачу Медико-санитарной части МВД по Республике Татарстан. Дано понятие новой междисциплинарной науки — биоэтики.

**Ключевые слова:** этика, деонтология, медицинская этика, этика сотрудников МВД, этикет, биоэтика.

## **MEDICAL ETHICS IN ACTIVITY OF THE MEDICAL PERSONNEL OF MEDICAL UNIT OF INTERNAL AFFAIRS EMPLOYEES**

**M. V. Potapova, R. S. Mingazov**

*Medico-Sanitary Unit of Ministry of Internal Affairs in the Republic of Tatarstan, Kazan*

**Abstract.** In the article basic principles of ethics, deontology and etiquette which are closely connected among themselves are reflected. Basic requirements of medical etiquette to the doctor of the Medical UNIT of the Ministry of Internal Affairs on the Republic of Tatarstan are formulated. The concept of a new interdisciplinary science — bioethics is given.

**Key words:** ethics, deontology, medical ethics, ethics of employees of the Ministry of Internal Affairs, etiquette, bioethics.

С античности этика учит людей нравственной жизни. Эта та область практического знания, где человеку позволялось действовать сообразно своим интересам, но не во вред обществу. В этике как философской дисциплине рассматривается в основном поиск путей и средств достижения счастья, а также выработка требований к поведению человека. В медицине моральные требования впервые разработаны «отцом медицины» Гиппократом (960—377 гг. до н.э.). В своей знаменитой «Клятве» Гиппократ сформулировал обязанности врача перед пациентом [3].

Первые морально-этические нормы поведения зародились в Месопотамии 3 тыс. лет до н.э. В Вавилоне 2,5 тыс. лет до н.э. появился и первый медицинский кодекс. Он содержал систему наказания лекарей за нарушения требований при лечении больных [2].

Медицина опирается на философско-моральные учения Гиппократа, Галена, Цицерона, Канта о нравственном долге. Существует несколько моделей врачебной этики. Первая модель — модель Гиппократа «не навреди», другая — модель Парацельса «делай добро» сложилась в средние века: «Сила врача — в его сердце, работа его должна руководиться Богом и освещаться естественным светом и опытностью», «Величайшая основа лекарства — любовь».

В письменных источниках Русского государства IX—XI вв. также имеются сведения, определяющие нормы поведения врача. Петр I издал детальную регламентацию врачебной деятельности и поведения врача. [4]. Замечательный московский врач прошлого Ф.П. Гааз провозглашал, что медицина — царица наук, ибо здоровье необходимо для всего великого и прекрасного на свете. Он любил повторять: «Спешите делать добро».

Выдающийся судебный деятель России конца XIX начала XX в. А.Ф. Кони в своем фундаментальном

труде «К материалам о врачебной этике» анализирует вопросы медицинской деонтологии — нравственные обязанности врача по отношению к больному и его родственникам. Он считал, что нравственные обязанности врача заключаются в «уважении к истинной науке, недопущении никаких недопустимых приемов, дающих скоропроходящий эффект»; «врач живет постоянно с чувством ответственности перед страдающими, является свидетелем страданий больных, подвергает себя порою опасности заражения, проявляя каждодневный героизм» [5].

Важный этап в развитии медицинской этики связан с именем Н.И. Пирогова. Его взгляды на основные вопросы медицинской деонтологии, в том числе на взаимоотношения врачей и медицинской администрации, на признание собственных ошибок, имеют непреходящее значение.

Врачебная этика указывала на традиционный нравственно-этический характер мыслительной культуры медиков. В современных условиях она по-прежнему успешно разрешает многие аспекты, но сегодня появились принципиально иные отношения в научно-медицинской сфере. В результате современного философского образования и морального самовоспитания у медиков утверждаются новые моральные запреты. В деятельности хорошего специалиста-медика морально-этические принципы гуманизма должны воплотиться в совокупность конкретных поведенческих норм, добросовестное выполнение которых будет для него и профессиональным долгом, и делом его профессиональной чести и достоинства.

Во все времена к врачам относились с почтением. Ведь люди этой профессии приходят на помощь в самые критические моменты жизни человека, начиная с появления на свет и до предсмертного часа. Но не только

уважение окружает человека в белом халате — непонимание, скепсис, насмешки и даже проклятья сопровождают медиков с древности и до наших дней.

Настороженное отношение к врачам появилось уже с первых шагов медицины. В древние века смеялись над скромными и даже сомнительными возможностями тогдашней медицины на фоне непомерного самомнения врачей. В Средние века появилась поговорка: «У врача три лица — лицо порядочного человека в повседневной жизни, лик ангела у постели больного и облик дьявола, когда он требует гонорар».

Даже сегодня, несмотря на потрясающие достижения в борьбе с самыми сложными заболеваниями, медицину упрекают за неспособность справиться со СПИДом, за возвращение почти забытых недугов — туберкулеза, дифтерии и за многое другое. Источник большинства упреков — резко возросшие ожидания людей, которые не в состоянии оправдать современная практическая медицина.

Врачам нередко приходится принимать решения, связанные с жизнью, здоровьем, достоинством и правами людей. Поэтому этика — принципы нравственности и основанные на них правила поведения — занимает в медицине особое место.

За долгую историю медицины многие этические принципы оформились в четко сформулированные правила, нормы поведения врача. Свод этих норм называется медицинской деонтологией. Термин «деонтология» (происходит от греческого слова «деон» — должный) введен в XVIII в. английским философом Бентамом. Этим термином он обозначил правила профессионального поведения человека. Медицинская деонтология включает в себя учение о врачебной этике и эстетике, врачебном долге и врачебной тайне и т.п. Она изучает принципы поведения медицинского персонала, систему его взаимоотношений с больными, их родственниками и между собой. В круг ее задач включается также устранение «вредных последствий неполноценной медицинской работы».

За тысячелетия медицинской практики многие нормы деонтологии стали своего рода ритуалами, наподобие правил хорошего тона, глубинный смысл которых человек не всегда понимает, но старается их соблюдать. Эти правила образуют медицинский этикет — свод «хороших манер», которым почти не задумываясь следует каждый уважающий себя врач.

Этика, деонтология и этикет тесно связаны между собой. Хотя требования этикета порой кажутся формальными, можно обнаружить их глубокую этическую основу. Например, неприлично ходить в яркой одежде и с вызывающим макияжем в больнице, среди людей, которым плохо. Правила деонтологии, даже самые древние и освященные традицией, могут меняться при формировании новых этических принципов. Так, деонтология советской медицины требовала утаивать от неизлечимо больного истинный диагноз. За этим положением стояло определенное отношение к человеку не как к хозяину своей судьбы, своей жизни и смерти, а как к заведомо слабому духом «объекту заботы». Согласно правилам современной деонтологии врач должен тактично, но честно информировать больного о степени тяжести его состояния. Относиться к человеку, даже тяжело больному, как к свободному и разумному существу — требование этики.

Сведения о болезни, а также о личной жизни больного, ставшие известны медицинским работникам, являются медицинской тайной и ни в коем случае не могут быть

переданы посторонним лицам без согласия больного. На этом правиле настаивал еще Гиппократ, а в современном российском законодательстве предусмотрена уголовная ответственность за разглашение врачебной тайны. Действительно, нарушение врачебной тайны может иметь очень серьезные последствия, буквально разрушить жизнь человека. Наиболее острой эта проблема стала в связи с распространением СПИДа. Известны десятки случаев, когда утечка информации о том, что человек является носителем вируса иммунодефицита, приводила к изгнанию его из социума. Есть врачебные специальности (гинеколог, андролог, венеролог, психиатр), которые имеют дело с самой интимной стороной жизни человека, и любое неосторожное слово способно вызвать пересуды, разрушить семью, спровоцировать у человека тяжелейший кризис самооценки.

Требование сохранять тайну не только этично, но и практически целесообразно. Врач не сможет эффективно лечить, если у него недостаточно сведений о симптомах болезни, об обстоятельствах жизни самого больного. А пациент не будет с ним вполне откровенен без уверенности, что информация останется между ними. Однако есть ситуации, когда соблюдение тайны способно принести вред самому больному или другим людям. Например, информация о состоянии здоровья ребенка не должна составлять тайну для родителей.

Однако жизнь сложна, и нередко она ставит перед врачом и обществом проблемы, для решения которых нет готовых ответов, и деонтология помочь не в силах. Тогда единственный выход — напрямую обратиться к собственному этическому чувству, самому думать и решать, как поступить правильно.

Со времен Гиппократа в медицине сложились единые этические принципы. Вот главные из них:

- Все действия врача должны быть направлены только на благо больного, а не во вред (если врач может предвидеть его заранее).
- Следует избегать действий, способных причинить страдания больному и его родственникам.
- Действия, предпринимаемые врачом, не должны наносить ущерб другим людям, в том числе и больным.
- Решения врача основываются на положениях современной науки.
- Врач не имеет права смотреть на больного как на источник обогащения.
- Врач обязан хранить в тайне сведения, касающиеся здоровья пациента и обстоятельств его жизни, которые стали известны в ходе лечения.

Эти принципы направлены на защиту интересов больного, и их гуманность, казалось бы, очевидна. Но в реальной жизни бывают ситуации, в которых невозможно выполнить один постулат, не нарушив других. И тогда врач, принимая решение, вынужден становиться на довольно скользкий путь причинения «наименьшего зла».

В наше время появилась новая междисциплинарная наука биоэтика, центральное ядро которой — отношение к жизни как к самоценности. Биоэтика как нравственная философия должна приобрести новую гуманистическую ценностную размерность.

Важной темой биоэтики как новой философско-медицинской дисциплины становится нравственное осмысление медицинской реальности, морально-этического отношения врача, ученого к своей профессиональной деятельности. Биоэтика охватывает пока еще

слабо связанные между собой социально-философские и морально-этические проблемы генетической инженерии и геной терапии; научно-философские аспекты трансплантации органов; моральные затруднения, возникающие, в частности, из-за появления «технологий» деторождения (клонирование, искусственное осеменение, вынашивание плода «другой» женщиной и пр.) и эвтаназии [7].

Государственные законы сегодня помогают разрешить многие споры между обществом и Церковью, с одной стороны, и медициной — с другой. Общество сомневается в моральной допустимости аборт. Создается закон, где сказано, кому и когда аборт разрешен, а когда его делать категорически нельзя. Людей волнует проблема эвтаназии. Законодательство Нидерландов оговаривает условия, при которых эвтаназия возможна. В России и многих других странах «добровольная смерть» запрещена законом [1].

На протяжении долгого времени на ряд важнейших видов медицинских занятий накладывались религиозные и светские запреты. Такие запреты, прежде всего, относились к изучению внутреннего строения человеческого тела — анатомии. Долгие века врачам не разрешали проводить вскрытие трупов. Герофила (Древняя Греция, конец IV — первая половина III в. до н.э.), который нарушал это табу, сограждане презирали, окрестили «мясником» и не раз хотели изгнать из города. А ведь именно Герофилу принадлежат серьезные открытия в области анатомии, он изобрел немало способов хирургического лечения болезней. Многие ученые пострадали, пытаясь преодолеть непонимание общества. Запрет на вскрытие тела человека остался в средневековом прошлом [1].

Но есть много других примеров, когда врачам приходилось (и до сих пор приходится) сталкиваться с боязнью нового, непониманием новых идей. Под обстрел общественного мнения попали первые попытки переливать кровь, пересаживать органы, делать профилактические прививки и операции на головном мозге, осуществлять искусственное оплодотворение. Медицина продолжит свое развитие, и, как сотни лет назад, каждый ее новый шаг будет давать повод скептикам сомневаться в правильности выбранного пути.

Однако стратегия разумного сдерживания во многих отношениях полезна для любой науки, а для медицины — особенно. В современном мире таким тормозом служат законы, которые устанавливают правила использования достижений науки.

Основополагающие требования медицинского этикета к врачу Медико-санитарной части МВД по РТ таковы: облик врача должен убедить больного, что перед ним профессионал, которому не страшно верить здоровье и жизнь. Никто не захочет стать пациентом человека легкомысленного, неаккуратного, с безразличием, а то и с неприязнью относящегося к больным. Внешний вид иногда выдает приверженность к вредным привычкам. Врач должен быть собранным, сдержанным, доброжелательным и, конечно, здоровым и подтянутым человеком. На работу предпочтительно надевать костюм и галстук, а не майку и джинсы. Врачу не пристало блистать ультрамодными нарядами и дорогими украшениями, поражать коллег и больных необычными прическами. Обязательны хорошие манеры, вежливость, доброжелательность. Повышать голос, грубить больным и их родственникам не следует, но вести себя надо твердо, но корректно. Если пациент и его близкие вызывают явную антипатию у медицинского работника (что случается не так уж редко), негативные

чувства не должны проявляться ни в словах, ни в жестах и, естественно, не должны отражаться на лечении — это уже требование не этикета, а деонтологии.

Медицинский этикет также требует корректности в отношениях между всеми членами коллектива, невзирая на чины и звания. Почтительное обращение к коллегам, также как и белый цвет медицинского халата, подчеркивает чистоту и высокий смысл профессии. Особенно строго этого принципа следует придерживаться, если общение происходит в присутствии больного. Панибратство, пренебрежение со стороны начальства и заискивание подчиненных вредят авторитету врача. Крайне незачинной считается ситуация, когда врач ставит под сомнение в глазах пациента профессионализм коллеги.

Еще один из важнейших элементов этики — наставничество, передача опыта и знаний начинающим врачам. В медицине, как в никакой другой профессии, принято оказывать знаки уважения заслуженным врачам, профессорам, академикам. За плечами этих людей главное достоинство медика — опыт, которого не заменят никакие способности и образование.

Если факты доказывают врачебную ошибку (например, неправильно интерпретированы результаты обследования, поставлен неверный диагноз, лечение проведено неправильно), врач должен думать, прежде всего, как оказать больному помощь, а не обвинять во всем своего предшественника. Однако корпоративная солидарность не означает, что на ошибки нужно закрывать глаза. Прежде всего, необходимо обсудить ситуацию с коллегой — очно и наедине.

Критика должна быть обоснованной, корректной и по существу дела, не переходящей на личные качества сослуживца. Подчеркнуто уважительно врачи относятся к среднему и младшему медицинскому персоналу. Современная медсестра — высококвалифицированный работник, знающий и умеющий много. Она первый помощник врача, без которого лечебный процесс невозможен. Важнейшее требование этики медсестры — уважение к врачу — должно соблюдаться неукоснительно. Для врача недопустимы проявление снобизма, желание указать место. Уважительные доброжелательные отношения с медсестрами позволяют молодому специалисту многому научиться и избежать массы ошибок.

Общество не в силах однозначно решить эти и многие другие проблемы этики. Сами врачи часто не знают точно «что такое хорошо и что такое плохо». Развитие медицинских технологий ставит перед медициной все новые этические проблемы, которые нелегко разрешить. Поиск правильных решений, выработка новых критериев этичности — большая постоянная работа, и ее необходимо делать, иначе научный прогресс незаметно для нас самих может обернуться регрессом человечности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Силуянова, И.В. Современная медицина и православие / И.В. Силуянова.—М.: Московское подворье Свято-Троицкой Сергиевой лавры, 1998.
2. Медицинская этика и деонтология.—М., 1983.
3. Деонтология в медицине.—М., 1988.
4. Медицина и право.—М., 1999.
5. Вклад выдающегося русского юриста А.Ф. Кони в развитие медицинской этики // Медицинская сестра. —1989.—№ 1.
6. Гуманитарная сфера и права человека. Книга учителя: сб. документов / сост. В.А. Корнилов [и др.].—М.: Просвещение, 1992.
7. Карьера в медицине / вед. ред. А. Элиович; отв. ред. М. Широкова.—М.: Аванта+, 2003.
8. Медицинское право.—2008.—№ 4 (24).

## **ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**Н.А.Кошелева, А.П.Ребров**

*Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава», Саратов*

**Реферат.** Одним из основных факторов, определяющих прогноз у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), является дисфункция эндотелия. Целью работы явилось определение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки у больных ХСН. Нами обследовано 60 человек, из которых 40 составили основную группу — больные с перенесенным Q-инфарктом миокарда и 20 человек — группа сравнения. Для определения антитромбогенных свойств стенки сосудов нами использована «манжеточная» проба, предложенная В.П. Балудой. Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ). У больных ХСН имеется снижение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки. У больных с IV ФК ХСН, имеющих большую продолжительность симптомов ХСН,  $FW < 33\%$  число повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес наблюдения достоверно больше по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция.

## **ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

**N.A.Kosheleva, A.P.Rebrov**

*Department of Hospital Therapy of Saratov State Medical University, Saratov*

**Abstract.** One of the factors defining prognosis in patients with heart failure (CHF) is endothelial dysfunction. The aim of the given study was to define antithrombogenic and vasolidating vascular wall activity in patients with CHF. 60 examined patients comprised two groups: the main group consisted of 40 patients after Q-myocardial infarction, the comparison group consisted of 20 patients. To determine antithrombogenic properties of vascular wall, «cuff testing» method developed by V.P.Balouda was used. Endothelial vasomotor function was studied using probes with reactive hyperemia and nitroglycerin. In patients with CHF decrease of antithrombogenic and vasolidating vascular wall activity was observed. During six months of monitoring the number of repeated unfavorable cardiovascular events in patients with IV functional class CHF having long term CHF symptoms and EF value  $< 33\%$  is reliably higher in comparison with patients of I, II and III functional classes of CHF.

**Key words:** chronic heart failure, endothelial dysfunction.

**Введение.** Несмотря на успехи последних лет в области изучения патогенеза и поисках эффективных путей лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основными факторами, определяющими прогноз, являются: этиология ХСН, функциональный класс (ФК) ХСН, фракция выброса (ФВ), дисфункция эндотелия [1]. При анализе прогноза пациентов в зависимости от исходной ФВ левого желудочка было показано, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и смертность, нарастает параллельно снижению ФВ ниже 45%, в то время как при превышении этого показателя прогноз не меняется при любой величине сократимости миокарда [2, 3]. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка приводит к развитию нарушений периферической гемодинамики, в том числе и развитию дисфункции эндотелия [4]. Эндотелий представляет собой не просто барьер между потоком крови и гладкой мускулатурой сосудов, но является и местом образования соединений, участвующих в процессах регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса, функции тромбоцитов и развития сосудистой стенки [4, 5]. Нару-

шение функции эндотелия способствует дальнейшему прогрессированию ХСН, снижению ФВ левого желудочка и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и летальным исходам [6]. Целью нашего исследования явилось определение антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка, развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и ее роли в прогнозе ХСН.

**Материал и методы.** Обследованы 60 человек, из которых 40 составили основную группу — больные с перенесенным Q-инфарктом миокарда и симптомами хронической сердечной недостаточности; 20 человек — практически здоровые лица, вошедшие в группу сравнения. Критерии включения: 1) наличие хронической сердечной недостаточности различных функциональных классов (ФК), развившейся после перенесенного Q-инфаркта миокарда, и фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 45% [2]; 2) согласие больного на участие в исследовании, подтвержденное его подписью в протоколе наблюдения. Критерии исключения: 1) дестабилизация ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия, повторный инфаркт миокарда); 2) наличие обострения хронических процессов в момент исследования.

Обследование проводилось через неделю после стабилизации состояния больного. Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью представлена в *табл. 1*. Средний возраст обследованных больных — 54,5 года (от 42 до 70 лет); преобладали мужчины — 34 (85%) человека; среднее количество перенесенных инфарктов 1,2; длительность проявлений сердечной недостаточности в группе составила 5,3 года; большинство пациентов имели симптомы стабильной стенокардии III функционального класса — 39 (97,5%) человек, у 34 (85%) пациентов имелась артериальная гипертензия, продолжительность повышения артериального давления в течение 5,8 года, у 6 (15%) человек был сахарный диабет II типа, 2 (0,5%) больных имели постоянную форму мерцательной аритмии, больше половины обследованных — 24 (60%) человека курили; дистанция 6-минутной ходьбы составила 319,25 м. Все пациенты в зависимости от результатов 6-минутного теста разделены на четыре функциональных класса, достоверность различий между группами —  $p < 0,001$ . Как видно из *табл. 1*, между пациентами с разными ФК не было достоверных различий по изучаемым признакам, за исключением продолжительности проявлений сердечной недостаточности. У пациентов с IV ФК симптомы ХСН достоверно ( $p < 0,01$ ) фиксировались более длительное время, чем у больных с другими функциональными классами.

Исследование систолической функции миокарда левого желудочка и показателей ремоделирования сердца проводили на аппарате «Арогее СХ» с использованием датчика с частотой 2,75 МГц с одновременной регистрацией двухмерной эхокардиограммы и доплероэхокардиограммы в импульсном режиме.

Для определения антитромбогенных (антикоагулянтной и фибринолитической) свойств стенки сосудов нами использована «манжеточная» проба, основанная на создании кратковременной (в течение 5 мин) ишемии

путем наложения манжетки сфигмоманометра на плечо пациента и создания в ней давления на 30 мм рт. ст. выше систолического, предложенная В.П. Балудой и соавт. [7]. При этом из сосудов высвобождаются в кровь простациклин, антитромбин III и активатор плазминогена. По разнице в содержании или активности этих факторов в крови, взятой до и после манжеточной пробы, судят о состоянии антитромбогенной активности. На долю антитромбина III приходится более 80% всей антикоагулянтной активности. По результатам определения активности антитромбина III в плазме, полученной до и после проведения «манжеточной» пробы, судят об антикоагулянтной активности стенки сосудов. Суммарную антикоагулянтную активность выражают индексом, который равен частному от деления активности антитромбина III после наложения манжеты на активность антитромбина III до наложения манжеты.

В основу определения фибринолитической активности стенки сосудов положен факт ускорения лизиса эуглобулинов, полученных из обработанной каолином бедной тромбоцитами плазмы [7]. Из плазмы крови выделяют эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген и факторы свертывания крови и не содержащую ингибиторов фибринолиза. При добавлении хлористого кальция образуется сгусток фибрина, который лизируется плазмином за 5—12 мин. Эндотелиальные клетки способны синтезировать активатор плазминогена тканевого типа. Фибринолитическую активность стенки сосудов характеризовали индексом, равным частному от деления времени лизиса эуглобулинового сгустка после проведения «манжеточной» пробы к времени лизиса эуглобулинового сгустка до нее. Время лизиса сгустка после пережатия в норме укорачивается в 1,5—2 раза. Ослабление активации эуглобулинового фибринолиза является маркером повреждения эндотелия. Для про-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных хронической сердечной недостаточностью

Показатели	Все больные с ХСН (n=40)	ХСН I ФК (n=10)	ХСН II ФК (n=10)	ХСН III ФК (n=10)	ХСН IV ФК (n=10)
Возраст, лет	54,5±0,05	52,1±2,5	54,9 ±2,4	56,0 ±2,0	55,3 ±2,7
Мужчины/женщины, %	85/15	80/20	90/10	90/10	80/20
Количество перенесенных инфарктов миокарда	1,2±0,09	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,4±0,3
Длительность проявлений сердечной недостаточности, годы	5,30±2,3	2,1±0,6**	2,3±0,7**	2,0±0,7**	4,5±0,4**
Стабильная стенокардия, %	97,5	100	100	100	90
Артериальная гипертензия, %	85	70	90	80	100
Длительность артериальной гипертензии, годы	5,8±2,1	4,9±2,8	3,7±1,3	6,0±2,5	8,7±2,1
Сахарный диабет, %	15	10	10	10	30
Мерцательная аритмия, %	0,5	Нет	Нет	10	10
Курение, %	60	15	15	15	15
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	319,3±24,3	506,5±6,7***	411,5±12,2***	257,0±12,1***	112,0±16,6***

Примечание:

\*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

\*\*\*  $p < 0,001$  — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК.

ведения данного исследования использовали наборы реагентов НПО «Ренам».

Сосудодвигательную функцию эндотелия изучали в пробах с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином (НТГ) [8]. В день исследования больные не курили, не принимали лекарственных препаратов. Пациент лежал на спине не менее 10 мин до начала исследования. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока мы использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц.

Диаметр ПА измеряют на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения скорости кровотока при РГ оценивают в процентном отношении к исходной величине. Нормальной реакцией ПА принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [8, 9]. Меньшая степень вазодилатации, или вазоконстрикция, считается патологической реакцией.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ STATISTIKA 5.5. Среди методов обработки использовались простая статистика, *t*-критерий Стьюдента, показатель соответствия  $\chi^2$ . Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В табл. 2 представлены результаты исследования систолической функции левого желудочка и показателей ремоделирования миокарда у пациентов с различными функциональными классами хронической сердечной недостаточности. На-

ми выявлено достоверное снижение фракции выброса (ФВ) ( $p < 0,001$ ) во всех группах больных по сравнению со здоровыми лицами. ФВ у пациентов I, II, III ФК ХСН были сопоставимы и составили 40%. Наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение ФВ (33%) у пациентов с IV ФК по сравнению с больными других групп. У пациентов с ХСН достоверно ( $p < 0,001$ ) больше КСР левого предсердия (ЛП), КСР, КДР, КСО и КДО левого желудочка (ЛЖ); толщина передней стенки правого желудочка, КДР ПЖ; систолическое давление легочной артерии (СДЛА) по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения. При этом КСР ЛП и КДР ЛЖ, СДЛА у пациентов с IV ФК достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными I, II, III ФК ХСН. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ у пациентов с ХСН были сопоставимы и достоверно ( $p < 0,05$ ) больше по сравнению со здоровыми лицами. Диастолическая функция у всех больных ХСН нарушена по рестриктивному типу. Индекс массы миокарда ЛЖ у всех пациентов с ХСН достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у лиц группы сравнения. У двух пациентов с IV ФК ХСН выявлены тромбы в полости ЛЖ.

Таким образом, у всех больных с систолической дисфункцией ЛЖ происходят процессы ремоделирования как левых, так и правых отделов сердца. У пациентов с I, II, III ФК ХСН, имеющих сопоставимую ФВ, достоверных различий в показателях ремоделирования сердца нет. У пациентов с IV ФК ХСН, имеющих большую длительность проявлений сердечной недостаточности, более низкую ФВ, показатели ремоделирования — КСР ЛП, КДР ЛЖ и СДЛА — достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными I, II, III ФК ХСН.

Т а б л и ц а 2

**Показатели систолической дисфункции и ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью (M±m)**

Показатели	Группа сравнения (n=20)	ХСН I ФК (n=10)	ХСН II ФК (n=10)	ХСН III ФК (n=10)	ХСН IV ФК (n=10)
Фракция выброса левого желудочка, %	64,3±0,9***	40,5±1,4	40,2±3,0	40,4±3,0	33,1±2,0 <sup>1 2 3</sup>
КСР левого предсердия, см	3,5±0,1***	4,2±0,1	4,2±0,2	4,48±0,1	5,03±0,2 <sup>1 2 3</sup>
КСР левого желудочка, см	3,21±0,1***	4,6±0,1	4,5±0,3	4,7±0,3	5,4±0,4
КДР левого желудочка, см	4,9±0,1***	6,0±0,1	5,9±0,2	6,0±0,2	6,8±0,3 <sup>1 2 3</sup>
КСО левого желудочка, мл	41,9±1,9***	109,1±8,2	110,3±8,8	114,8±15,4	131,7±14,9
КДО левого желудочка, мл	117,9±5,1***	190,6±10,0	196,4±18,0	195,7±18,6	202,9±20,2
Толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, см	0,99±0,02*	1,20±0,09	1,1±0,06	1,1±0,10	1,2±0,09
Тип диастолической дисфункции	E/A<1,6	E/A>2	E/A>2	E/A>2	E/A>2
Толщина передней стенки ПЖ, см	0,42±0,01***	0,56±0,02	0,57±0,02	0,62±0,06	0,60±0,02
КДР правого желудочка, см	2,14±0,03**	3,3±0,21	3,3±0,25	3,3±0,4	3,7±0,2
СДЛА, мм рт.ст.	25,9±0,8***	41,3±0,6	38,5±2,4	47,2±3,6	60,1±4,8****
Индекс массы миокарда левого желудочка	94,5±5,1**	141,3±14,3	171,5±22,4	165,6±21,3	173,3±21,6
Наличие тромбов в полости ЛЖ, чел.	—	—	—	—	2 (20%)

Примечание:

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

\*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

\*\*\*  $p < 0,001$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, II ФК, III ФК, IV ФК;

\*\*\*\*  $p < 0,05$  — достоверность различий между группами больных ХСН I ФК, II ФК, III ФК и ХСН IV ФК.

Нами проведена оценка антитромбогенной (антикоагулянтной и фибринолитической) активности сосудистой стенки у пациентов с ХСН. Данные представлены в табл. 3. У обследованных больных ХСН исходно не отмечены изменения активности антитромбина III до пробы с окклюзией ПА. Активность антитромбина III после пробы у пациентов с ХСН снижена, но при данном количестве обследованных не достигает степени достоверности ( $p>0,05$ ). Выявлено достоверное ( $p<0,001$ ) снижение антикоагулянтной активности сосудистой стенки у больных со II, III и IV ФК ХСН по сравнению со здоровыми лицами.

При изучении фибринолитической активности крови выявлено, что время фибринолиза до и после манжеточной пробы имеет тенденцию к увеличению по мере возрастания функционального класса ХСН и становится достоверно более высоким ( $p<0,05$ ) у пациентов с IV ФК ХСН по сравнению с лицами группы сравнения. Установлено выраженное снижение фибринолитической активности сосудистой стенки у больных со II, III и IV ФК ХСН по сравнению с аналогичным параметром здоровых лиц ( $p<0,01$ ).

Антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки у пациентов с I ФК ХСН сопоставима со здоровыми лицами.

У пациентов с I ФК ХСН, имеющих систолическую дисфункцию миокарда, антитромбогенная активность сосудистой стенки не изменена, что связано с работой нейрогуморальных систем и обуславливает компенсацию сердечной недостаточности у этих больных. У пациентов со II, III, IV ФК ХСН антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки снижена. Выявлена депрессия фибринолитической системы у пациентов с IV ФК ХСН, что является важным условием образования тромбов в сосудистом русле [10].

Сосудодвигательная функция эндотелия у больных с различными функциональными классами ХСН была изучена в пробах с реактивной гиперемией (РГ)

и нитроглицерином (НТГ) [8, 9]. Данные о параметрах исследования плечевой артерии (ПА) у пациентов с различными функциональными классами ХСН приведены в табл. 4.

Нами выявлены достоверное увеличение исходного диаметра ПА ( $p<0,05$ ) и снижение начальной скорости кровотока ( $p<0,01$ ) у больных с I, II, III, IV ФК ХСН в сопоставлении с аналогичными показателями в группе сравнения. Достоверных различий исходного диаметра ПА и начальной скорости кровотока у больных ХСН с различными функциональными классами нами не установлено. В процессе проведения пробы с реактивной гиперемией отмечено достоверное увеличение исходного диаметра плечевой артерии ( $p<0,05$ ) у больных всех ФК ХСН в сравнении с показателями группы сравнения. По данным литературы, вызываемая потоком дилатация обратно пропорциональна диаметру сосуда и в артериях диаметром 6 мм, менее среднее расширение сосуда составляет 10%. Меньшее ее значение, или вазоконстрикция, считается патологическим [8]. Потокзависимая дилатация на 60-й сек у пациентов с ХСН достоверно ниже ( $p<0,05$ ), чем у здоровых лиц, и составляет при I ФК 6,3%, при II ФК — 8,1%, при III ФК — 9,1%, при IV ФК — 6,3%, что является патологическим. У одного пациента с ХСН I ФК, одного больного с ХСН II ФК и двух больных с ХСН IV ФК (10%) на 60-й сек проведения «манжеточной» пробы диаметр плечевой артерии не изменился. Таким образом, у пациентов с ХСН и нарушенной систолической функцией левого желудочка имеются исходные нарушения тонуса плечевой артерии и скорости кровотока в ней. У всех больных ХСН выявлены нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. У 10% пациентов с ХСН на действие эндогенных стимулов эндотелийзависимой вазодилатации не было. Недостаточная вазодилатация у пациентов с ХСН I и II ФК приводит к увеличению реактивной гиперемии (% увеличения скорости), однако эти изменения не достоверны ( $p>0,05$ ), а у больных с III и IV ФК ХСН скорость

Таблица 3

Показатели антикоагулянтной и фибринолитической активности сосудистой стенки у больных хронической сердечной недостаточностью ( $M\pm m$ )

Показатели	Группа сравнения (n=20)	ХСН I ФК (n=10)	ХСН II ФК (n=10)	ХСН III ФК (n=10)	ХСН IV ФК (n=10)
Активность антитромбина III до проведения манжеточной пробы, %	91,6±3,9	92,5±2,4	92,2±2,2	90,1±1,2	90,0±2,9
Активность антитромбина III после проведения манжеточной пробы, %	98,8±4,3	91,2±2,5	92,0±2,2	91,0±1,6	92,7±2,7
Антикоагулянтная активность сосудистой стенки, усл. ед.	1,14±0,02	0,98±0,13	0,99±0,01***	1,01±0,01***	1,02±0,01***
Время фибринолиза до проведения манжеточной пробы	8,4±0,43	8,4±0,7	8,8±0,5	9,8±1,6	12,3±1,5*
Время фибринолиза после проведения манжеточной пробы	7,6±0,44	8,0±0,6	8,6±0,4	10,0±1,7	11,5±1,4* $p<0,05$
Фибринолитическая активность сосудистой стенки, усл. ед.	1,12±0,06	0,95±0,19	0,97±0,01**	1,02±0,01**	0,94±0,02**

Примечание:

\*  $p<0,05$  — достоверность различий времени фибринолиза до и после проведения манжеточной пробы между группой сравнения и больными ХСН IV ФК;

\*\*  $p<0,01$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК;

\*\*\*  $p<0,001$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК.

Параметры исследования плечевой артерии у больных хронической сердечной недостаточностью с различными функциональными классами ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа сравнения (n=20)	ХСН I ФК (n=10)	ХСН II ФК (n=10)	ХСН III ФК (n=10)	ХСН IV ФК (n=10)
Исходный диаметр ПА, мм	3,6±0,05	4,9±0,09*	4,7±0,32*	4,8±0,18*	4,6±0,4*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,7±0,03	0,5±0,03**	0,5±0,03**	0,5±0,02**	0,5±0,03**
Диаметр ПА на 60-й сек в пробе с РФ	4,1±0,08	5,3±0,14***	5,1±0,26**	5,3±0,10***	4,95±0,30*
Диаметр ПА на 5-й мин в пробе с НТГ	4,2±0,07	5,4±0,18***	5,33±0,23***	5,42±0,23***	5,4±0,4**
Потокзависимая дилатация на 60-й сек, %	16,3±0,76	6,3±1,1***	8,1±2,1**	9,1±2,6*	6,3±2,4**
НТГ-индуцированная дилатация, %	20,8±1,5	7,5±1,7***	13,6±2,9*	13,4±2,7*	14,7±2,3****
Реактивная гиперемия, % увеличения скорости	14,8±1,2	26,5±6,1	24,1±5,6	13,5±6,6	13,1±4,6
Индекс «реактивности ПА»: НТГ-потокзависимой вазодилатации, усл. ед.	1,05±0,02	0,89±0,22	1,74±0,47	1,7±0,4	1,17±0,5

**Примечание:**

\*  $p < 0,05$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

\*\*  $p < 0,01$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК и ХСН IV ФК;

\*\*\*  $p < 0,001$  — достоверность различий между группой сравнения и больными ХСН I ФК, ХСН II ФК, ХСН III ФК, ХСН IV ФК;

\*\*\*\*  $p < 0,05$  — достоверность различий НТГ-индуцированной дилатации между больными ХСН I ФК и ХСН IV ФК.

потока снижается и становится сопоставима с данными группы здоровых лиц.

В пробе с нитроглицерином установлено увеличение диаметра плечевой артерии у больных со II, III и IV ФК ХСН более чем на 10%. Однако эндотелийнезависимая вазодилатация у всех больных с ХСН достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже в сравнении со здоровыми лицами. Обращают на себя внимание достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с I ФК по сравнению с IV ФК ХСН. Учитывая пропорциональные изменения нитроглицерин- и потокзависимой вазодилатации, достоверных различий «реактивности плечевой артерии» между пациентами с различными функциональными классами ХСН и здоровыми лицами не выявлено.

Таким образом, у пациентов с I, II, III, IV ФК ХСН и нарушенной систолической функцией левого желудочка имеются нарушения сосудистого тонуса в виде увеличения диаметра и снижения скорости кровотока в ПА. В ответ на эндогенную стимуляцию не происходит достаточной релаксации ПА, а у 10% с ХСН сосудистый тонус не изменяется, что свидетельствует о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации. У больных с I, II, III, IV ФК ХСН и систолической дисфункцией миокарда выявлены нарушения и эндотелийнезависимой вазодилатации, но в меньшей степени.

Снижение сердечного выброса сопровождается нарушением периферической гемодинамики в виде снижения скорости кровотока и, вероятно, компенсаторной вазодилатации плечевой артерии.

Систолическая дисфункция миокарда ЛЖ у пациентов с I, II, III, IV ФК ХСН сопровождается нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, причинами являются как недостаточный синтез факторов вазодилатации (оксид азота, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, простациклин), так и избыточное образование вазоконстрикторов (ангиотензин II, эндотелин, свободные радикалы недоокисленных жирных кислот, простагландин F<sub>2α</sub> и тромбоксан A<sub>2</sub>) [11].

Нами проведен анализ развившихся в течение 6 мес неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у обследуемых больных на фоне стандартной терапии иАПФ, β-блокаторами, мочегонными, антагонистами альдостерона, нитратами, антиагрегантами, статинами в оптимально подобранных дозах для каждого пациента. У пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ, I и II ФК ХСН в течение 6 мес наблюдения не было развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. У одного больного с III ФК ХСН развился повторный инфаркт миокарда. У половины (50%) пациентов с IV ФК ХСН и значительно сниженной фракцией выброса ЛЖ в течение 6 мес наблюдения зафиксировано развитие следующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: у одного пациента развилась нестабильная стенокардия, у четырех больных — декомпенсация ХСН, один человек умер. Для оценки значимости различий нескольких сравниваемых величин, связанных одним признаком, использовался показатель соответствия  $\chi^2$ . Выявлены достоверные различия в количестве неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развившихся у пациентов с IV ФК, по сравнению с больными I, II и III ФК ХСН ( $\chi_1^2 > \chi_2^2$ ;  $p < 0,01$ ). Достоверных различий по изучаемому показателю у пациентов с I, II и III ФК ХСН не было ( $\chi_1^2 > \chi_2^2$ ;  $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. Нарушение систолической функции левого желудочка у больных I, II, III и IV ФК ХСН, перенесших

Q-инфаркт миокарда, сопровождается снижением антитромбогенной и вазодилатирующей активности сосудистой стенки.

2. У пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка и I ФК ХСН не выявлено нарушений антитромбогенной активности сосудистой стенки.

3. У пациентов I, II, III и IV ФК ХСН, перенесших Q-инфаркт миокарда, ФВ ниже 45% достоверных различий в выраженности дисфункции эндотелия не было.

4. У больных с IV ФК ХСН, имеющих большую продолжительность симптомов ХСН, ФВ 33% и менее, число повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 мес наблюдения достоверно больше по сравнению с пациентами I, II и III ФК ХСН.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Арболишвили, Г.Н.* Связь различных показателей вариабельности ритма сердца с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка / Г.Н. Арболишвили, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность.—2006.—№ 4(38).—С.172—178.
2. *Solomon, S.D.* Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients / S.D. Solomon, N. Anavecar, H. Skali [et al.] // *Circulation*.—2005.—№ 112(24).—P.3738—3744.
3. *Мареев, В.Ю.* Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величин фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность.—2006.—№ 112(38).—С.164—171.
4. *Ольбинская, Л.И.* Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-мононитратом / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова, А.В. Ушакова // Кардиология.—2001.—№ 3.—С.29—32.
5. *Peripheral vascular remodelling as a mechanism of exercise limitation in patients with chronic heart failure / Yu [et al.] // Eur. Heart. J.*—1998.—№ 19.—P.65.
6. *Визир, В.А.* Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью / В.А. Визир, А.Е. Березин // Клиническая медицина.—2000.—№ 7.—С.36—39.
7. *Балуда, В.П.* Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов / В.П.Балуда, И.И.Деянов // Кардиология.—1988.—№ 5.—С.103—104.
8. *Lieberman, E.H.* Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients / E.H. Lieberman, M.D. Gerhard, A. Uehata [et al.] // *Am. J. Cardiol.*—1996.—№ 78.—P.22—27.
9. *Затейщикова, А.А.* Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология.—1998.—№ 9.—С.69—80.
10. *Cioffi, G.* Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients / G. Cioffi // *Eur. Heart. J.*—1996.—№ 17.—P.1381—1389.
11. *Vanhouste, P.M.* Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M. Vanhouste // *Eur. Heart. J.*—1997.—№ 18.—P.19—29.

УДК 616.24-002-022.7-085.37+612.017.1

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ЧЕЛОВЕКА (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ЭТИОЛОГИИ

**Г.Г. Мусалимова<sup>1</sup>, В.Н. Саперов<sup>1</sup>, Д.С. Марков<sup>2</sup>,  
Л.А. Воропаева<sup>3</sup>, А.Р. Рахимзянов<sup>4</sup>, Ю.М. Нагаева<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>3</sup> МУЗ «Городская клиническая больница №1», Чебоксары

<sup>4</sup> Республиканский центр профпатологии МЗ Республики Татарстан, Казань

<sup>5</sup> Клиника-санаторий «Набережные Челны» Республики Татарстан, Набережные Челны

**Реферат.** В исследовании участвовали 60 пациентов: 44 с микоплазменной и 16 с хламидийной пневмониями. Обследуемые были разделены на две группы. Пациенты I группы получали стандартную терапию (макролиды, дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, отхаркивающие средства); пациенты II группы помимо стандартной терапии получали иммуномодулирующую терапию ронколейкином по 500 000 МЕ внутривенно капельно двукратно с интервалом в 72 ч. В результате исследования у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлены угнетение Т-клеточного звена иммунитета, компенсаторная активация гуморального звена иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофилов. На фоне стандартной терапии происходило усугубление Т-клеточной депрессии. Комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет и нейтрофильный фагоцитоз. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** микоплазменная и хламидийная пневмония, Т-клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, фагоцитарная активность нейтрофилов, иммуномодулирующая терапия, рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин).

# CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF THE RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKINE-2 (RONCOLEUKIN) EFFICIENCY IN THE TREATMENT OF MYCOPLASMAL AND CHLAMIDIA PNEUMONIAS

G.G. Mousalimova<sup>1</sup>, V.N. Saperov<sup>1</sup>, D.S. Markov<sup>2</sup>,  
L.A. Voropayeva<sup>3</sup>, A.R. Rakhimzyanov<sup>4</sup>, Yu.M. Nagayeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases of Chouvash State University, Cheboksary

<sup>2</sup> Department of Faculty Therapy of Chouvash State University, Cheboksary

<sup>3</sup> Municipal institution of health care «City clinical hospital №1», Cheboksary

<sup>4</sup> Republican center of Professional pathology of Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan

<sup>5</sup> Clinic-sanatorium «Naberezhnye Chelny» of the Republic of Tatarstan, Naberezhnye Chelny

**Abstract.** There were 60 people under investigation: 44 among them having mycoplasmal pneumonia and 16 with chlamidia pneumonia. The investigated were divided into two groups. The first group patients received traditional treatment (macrolideantibiotics, desintoxication and antioxidant therapy, bronchodilators, expectorant drugs). Along with the traditional treatment the patients of the second group received immunity-modulating therapy. They got twice repeated drip intravenous injections of 500000 IU of Roncoleukin with the interval of 72 hours. In the result of our investigation, the patients with mycoplasmal and chlamidia pneumonias were revealed to have T-cell immunity depression, compensatory activation of humoral immunity and phagocytic neutrophilic activity. As a result of the traditional therapy, the T-cell depression was aggravated. The complex treatment with the usage of Roncoleukin led to the normalization of the essential quantitative and functional parameters of T-cell immunity, stabilized the humoral and neutrophilic phagocytosis. The immunity disorders elimination was correlated with the distinct clinical effect.

**Key words:** mycoplasmal and Chlamidia pneumonias, T-cell immunity, humoral immunity, phagocytic neutrophilic activity, immunity-modulating therapy, recombinant human interleukine-2 (Roncoleukin).

**Введение.** Пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания [8, 11, 18]. Эпидемиологическая ситуация последних лет характеризуется увеличением этиологической значимости возбудителей «атипичных» пневмоний, вызываемых *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25% всех случаев заболевания [9, 11, 16, 18].

В настоящее время разработаны чувствительные методы этиологической диагностики этих пневмоний и имеются эффективные антибиотики для их лечения — макролиды, фторхинолоны и тетрациклины [1, 2, 9, 10, 12, 16]. Несмотря на это, наблюдаются значительные трудности в лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний [12, 16]. Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета [13, 14]. При этом микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно, что требует для их элиминации участия гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Большинство антимикробных средств действует преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В этой ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Кроме того, применение антимикробных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит к временному подавлению возбудителей; на фоне такой терапии происходит сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств, что повышает риск рецидива заболеваний [6, 7]. Все это требует комплексного подхода к терапии пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, включающей, помимо антимикробных средств, препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа.

**Целью** работы явилось изучение эффективности иммунотерапии с использованием ронколейкина (ре-

комбинантного интерлейкина-2 человека) в комплексном лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний.

**Материал и методы** исследования. За период наблюдения в пульмонологическом отделении многопрофильной городской больницы (МУЗ «Городская больница №1» г. Чебоксары) было зарегистрировано 60 случаев атипичной пневмонии, из них у 44 [(73,3±5,7)%] больных пневмония была микоплазменной этиологии, у 16 [(26,7±5,7)%] пациентов — хламидийной этиологии. Возраст больных варьировал от 15 до 63 лет [средний возраст — (30,85±1,6) лет]. Среди больных было 24 мужчины и 36 женщин.

Диагноз микоплазменной и хламидийной пневмоний устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов (2002) [11], Европейского респираторного общества (1998) [18] на основании учета анамнестических, клинических, рентгенологических данных и подтверждали обнаружением в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (тест-системы Medak Diagnostica, Германия) 4-кратного нарастания титра специфических IgM-, IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydia pneumoniae* [1, 2, 10, 12].

Все обследуемые были распределены на две группы, репрезентативные по возрасту, полу, тяжести болезни: I группа (основная) — 30 человек, включала 21 больного с микоплазменной пневмонией и 9 больных с хламидийной пневмонией; II группа (контрольная) — 30 человек, включала 23 больных с микоплазменной пневмонией и 7 больных с хламидийной пневмонией. В контрольной группе проводили стандартное лечение: эритромицин по 600 мг в течение 3 дней внутривенно капельно через каждые 8 ч с последующим переходом на прием внутрь по 500 мг через каждые 6 ч. Курс лечения составлял 14 дней. Наряду с этим назначали дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию (солевые растворы до 800—1000 мл/сут, гемодез 200—400 мл/сут, 5% глюкоза 400—800 мл/сут, аскорбиновая кислота 2 г/сут), 2,4%



Сравнительная оценка показателей иммунного статуса больных пневмонией микоплазменной, хламидийной этиологии и здоровых лиц

Показатели		Здоровые, M±m, n=40	Микоплазменная пневмония, M±m, n=44	Хламидийная пневмония, M±m, n=16	Достоверность различий, p<
		1	2	3	2—3
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л		5,4±0,2	7,5±0,3***	6,9±0,2***	0,05 (p <sub>к-с</sub> )
Лимфоциты	%	36,45±0,98	37,0±0,9	34,2±2,0	—
	10 <sup>9</sup> /л	1,98±0,09	1,75±0,07*	1,4±0,1***	0,01
CD3+	%	62,6±0,7	49,7±1,1***	47,2±2,1***	—
(Т-лимфоциты)	10 <sup>9</sup> /л	1,33±0,096	0,86±0,04**	0,66±0,05***	0,01
CD4+	%	40,5±1,2	29,6±0,8***	27,5±1,8***	—
(Т-хелперы)	10 <sup>9</sup> /л	0,81±0,05	0,51±0,02 ***	0,38±0,04***	0,01
CD8+	%	24,54±0,87	23,9±0,8	21,2±1,6	—
(цитотоксические Т-лимфоциты)	10 <sup>9</sup> /л	0,51±0,04	0,41±0,02*	0,29±0,03 ***	0,01
CD4+/CD8+		1,77±0,11	1,31±0,05***	1,4±0,1**	—
CD16+	%	17,7±1,2	18,1±0,8	19,6±1,7	—
(NK)	10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,03	0,31±0,02	0,27±0,03	—
CD25+	%	5,0±0,5	3,7±0,4*	4,0±0,6*	—
(рецептор к IL-2)	10 <sup>9</sup> /л	0,096±0,01	0,062±0,005**	0,050±0,005 ***	—
CD71+	%	6,23±0,38	5,1±0,5	6,5±1,5	—
(пролиферир. кл)	10 <sup>9</sup> /л	0,122±0,01	0,087±0,01*	0,077±0,013**	—
CD95+	%	1,4±0,1	1,8±0,2	1,9±0,2	—
(рецептор апоптоза)	10 <sup>9</sup> /л	0,030±0,006	0,031±0,003	0,027±0,003	—
CD20+	%	12,6±0,8	15,1±0,5**	14,2±1,4*	—
(В-лимфоциты)	10 <sup>9</sup> /л	0,24±0,03	0,26±0,01	0,20±0,03	0,01
IgM, г/л		1,11±0,06	1,70±0,08***	1,6±0,1***	—
IgG, г/л		13,5±0,6	13,1±0,6	14,4±1,2	—
IgA, г/л		2,7±0,1	2,5±0,2	3,2±0,5	—
Фагоцитарный индекс, %		54,2±1,5	56,4±1,1	56,6±2,4	—
Фагоцитарное число		4,0±0,22	3,15±0,08***	3,0±0,1***	—
ЦИК, усл.ед.		14,1±1,6	45,5±2,3***	40,6±4,8***	0,01 (p <sub>w-w</sub> )

Примечание: \* p<0,05; \*\* p<0,001; \*\*\* p<0,001 — достоверность различий по сравнению со средними показателями в группе здоровых.

обнаружены сдвиги в показателях функционального состояния Т-лимфоцитов, проявляющиеся снижением пролиферативной активности (уменьшение абсолютного количества CD71+-лимфоцитов), нарушении экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (снижение числа CD25+-лимфоцитов). Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене установлены сдвиги и в гуморальном звене иммунитета, о чем свидетельствует увеличение В-лимфоцитов (CD20+) и повышение уровней IgM и ЦИК.

На основании полученных результатов можно заключить, что микоплазменные и хламидийные пневмонии развиваются на фоне недостаточности Т-клеточного иммунитета, имеющего основное значение в иммунологических механизмах элиминации внутриклеточных микроорганизмов, к которым относятся хламидии и микоплазмы. На фоне угнетения Т-клеточного звена иммунитета у больных происходит компенсаторная активация гуморального звена иммунитета.

Основным медиатором клеточного иммунитета является ИЛ-2. Ему принадлежит решающая роль в активации иммунной системы и координированном

функционировании ее отдельных элементов. ИЛ-2 является ключевым звеном, определяющим развитие клеточного и гуморального иммунитета. ИЛ-2 продуцируется CD4+ позитивными лимфоцитами (Th0 и Th1) в ответ на антигенную стимуляцию или под влиянием активационного сигнала со стороны ИЛ-1. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Он влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов), а также продукцию и секрецию иммуноглобулинов В-клетками [6, 7, 13, 14].

Выявленные у обследуемых больных изменения в клеточном иммунитете можно связать с подавлением активности Th1 и нарушением продукции ИЛ-2, что

приводит к изменению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная супрессируется, а гуморальная активируется.

Данные иммунологического обследования послужили основанием для включения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в схему комплексного лечения больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

**Клиническая эффективность.** В основной группе ко 2—3-му дню у преобладающего большинства больных (80%) симптомы интоксикации не определялись. На фоне традиционной терапии на 3-й день эти признаки исчезали лишь у 6,7%, на 5-й — у 40% и на 7-й день — у 53,3% пациентов. У больных основной группы уже после 1-й инъекции ронколейкина уменьшались проявления дыхательной недостаточности, кашель становился мягче, количество мокроты уменьшалось, физикальные данные также имели положительную динамику. Кроме того, у пациентов, получавших ронколейкин, нормализация температуры тела происходило в 2 раза быстрее [на  $(2,8 \pm 0,2)$  день,  $p < 0,001$ ], чем у больных на фоне традиционной терапии [на  $(5,7 \pm 0,4)$  день]. Также быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Положительная рентгенологическая динамика к 12-му дню лечения наблюдалась у 86,7% пациентов, получавших комплексное лечение с включением ронколейкина, и лишь у 26,7% больных — на фоне традиционной терапии. Кроме того, включение ронколейкина в комплексную терапию позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с  $17,93 \pm 0,91$  (показатель койкодневной контрольной группы) до  $(14,93 \pm 0,48)$  дней ( $p < 0,001$ ).

**Динамика показателей иммунного статуса.** Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев и восстановлением до нормы исходно измененных иммунологических показателей (табл. 2). На фоне комплексной терапии с включением ронколейкина у 96,7% больных повышалось количество зрелых Т-лимфоцитов. К концу курса лечения относительное и абсолютное число CD3+ лимфоцитов у больных основной группы было достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов контрольной группы (табл. 2). У всех пациентов основной группы относительное содержание Т-хелперов (CD4+) возрастало, и к концу лечения его средний показатель достигал  $(39,0 \pm 0,8)\%$  против  $(24,6 \pm 0,9)\%$  в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Абсолютное количество Т-хелперов увеличилось почти в два раза и на 12-й день лечения составило  $(0,80 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$  против  $(0,42 \pm 0,02) \times 10^9/\text{л}$  в группе без применения ронколейкина ( $p < 0,001$ ).

У больных, получавших ронколейкин, к концу лечения достоверно увеличивалось абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, а в контрольной группе, наоборот, уменьшался показатель как относительного, так и абсолютного значения этих клеток.

После проведенной иммунокоррекции ронколейкином у 93,3% пациентов наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. У этих больных к концу лечения он был достоверно выше, чем в группе больных, не получавших ронколейкин ( $p_{\text{м-и}} < 0,001$ ) (табл. 2).

На фоне терапии с применением ронколейкина у 96,7% больных повышалась плотность рецепторов к ИЛ-2, и к 10-му дню лечения среднее значение этого показателя составило  $(8,2 \pm 1,3)\%$  [в группе без ронколейкина —  $(4,2 \pm 0,5)\%$ ,  $p < 0,006$ ]. При стандартном лечении содержание CD25+ оставалось без изменения.

В процессе лечения уровень CD71+ лимфоцитов возрастал в обеих группах. Однако в группе пациентов, получавших ронколейкин, абсолютное значение клеток с этим фенотипом было достоверно выше, чем у больных, получавших обычное лечение ( $p < 0,005$ ).

У больных основной группы достоверно увеличивалось абсолютное количество натуральных киллеров: к концу курса уровень CD16+ составил  $(0,39 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$  против  $(0,32 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группе ( $p < 0,03$ ).

Содержание рецепторов апоптоза (CD95+) имело тенденцию к снижению в обеих группах. Однако на фоне ронколейкина этот показатель уменьшался в большей степени с  $(1,8 \pm 0,2)\%$  до  $(1,1 \pm 0,1)\%$ ,  $p < 0,001$ , в контрольной группе — с  $(1,9 \pm 0,2)\%$  до  $(1,5 \pm 0,1)\%$ .

Анализ полученных данных показывает, что комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к восстановлению ранее сниженных показателей Т-системы иммунитета: число Т-лимфоцитов повысилось на 29,2% и достигло показателя здоровых лиц, уровень Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов увеличился соответственно на 34% и 8,2% с параллельным увеличением иммунорегуляторного индекса на 19,4%. Особо демонстративно увеличение плотности рецепторов к ИЛ-2. Этот показатель возрос на 74,5%, превысив значение в группе здоровых.

В результате комплексной терапии с включением ронколейкина наблюдалась положительная динамика показателей не только клеточного, но и гуморального иммунитета. Достоверно снизились уровни IgM, IgG, IgA, ЦИК и В-лимфоцитов (табл. 2). У пациентов, не получавших ронколейкин, положительная динамика наблюдалась со стороны меньшего числа показателей (относительное число В-лимфоцитов, уровень ЦИК и IgA), при этом она была менее выраженной. Кроме того, у больных контрольной группы отмечено достоверное увеличение уровня IgG. У больных основной группы фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялась, в то время как в контрольной группе наблюдалось достоверное повышение фагоцитарного индекса (табл. 2).

Таким образом, комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета. Параллельно снижалась активность гуморальной системы иммунитета. В отличие от этого, у больных контрольной группы происходило усугубление Т-клеточной депрессии, повышались фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень IgG. По-видимому недостаточность антиинфекционной защиты против хламидии и микоплазмы, связанной с ослаблением Т-клеточного иммунитета, приводит к персистенции инфекции в организме пациентов, а в иммунной системе — к сохранению активности фагоцитоза и гуморального иммунитета в форме усиленной продукции антител IgG.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что за время диспансерного наблюдения рецидивы заболевания имели место у 8 (26,7%) больных, не получавших ронколейкин, и лишь у одного (3,3%), получавшего ронколейкин. У 28 (93,3%) обследуемых по истечении трех месяцев после лечения ронколейкином отсутствовали специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке крови, в то время как в контрольной группе у 12 (40%) больных в сыворотке крови определялись антитела IgG к изучаемым микроорганизмам в диагностиче-

Динамика иммунологических показателей у больных пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии на фоне различных методов лечения

Показатели	Лечение без ронколейкина, $M \pm m, n=30$		Достоверность различий, $p <$	Лечение с включением ронколейкина, $M \pm m, n=30$		Достоверность различий, $p <$		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения			
	1	2		4	5	4—5	2—5	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5 $\pm$ 0,3	6,2 $\pm$ 0,3	0,01	7,2 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,2	0,001	—	
Лимфоциты	%	37,2 $\pm$ 0,9	39,9 $\pm$ 0,8	0,05	35,3 $\pm$ 1,4	38,5 $\pm$ 1,0	0,04 $p_w$	—
	$10^9/\text{л}$	1,62 $\pm$ 0,05	1,72 $\pm$ 0,03	—	1,68 $\pm$ 0,11	2,07 $\pm$ 0,09	0,01	0,001
CD3+	%	49,0 $\pm$ 1,4	44,9 $\pm$ 0,9	0,05	49,0 $\pm$ 1,4	63,3 $\pm$ 0,9	0,001	0,001
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,80 $\pm$ 0,03	0,77 $\pm$ 0,02	—	0,82 $\pm$ 0,06	1,31 $\pm$ 0,06	0,001	0,001
CD4+	%	29,0 $\pm$ 1,1	24,6 $\pm$ 0,9	0,01	29,1 $\pm$ 1,0	39,0 $\pm$ 0,8	0,001	0,001
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,47 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,02	0,001 $p_w$	0,49 $\pm$ 0,04	0,80 $\pm$ 0,04	0,001	0,001
CD8+	%	23,2 $\pm$ 1,0	20,3 $\pm$ 0,7	0,05	23,1 $\pm$ 1,2	25,0 $\pm$ 0,8	—	0,001
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,37 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,01	0,01 $p_w$	0,38 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,02	0,001	0,001
CD4+/CD8+		1,30 $\pm$ 0,06	1,25 $\pm$ 0,005	0,01 $p_w$	1,34 $\pm$ 0,07	1,6 $\pm$ 0,06	0,01	0,001 $p_{\text{м-н}}$
CD16+	%	18,5 $\pm$ 1,1	18,7 $\pm$ 0,6	—	18,5 $\pm$ 1,0	19,1 $\pm$ 1,3	—	0,04 $p_{\text{м-н}}$
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,30 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,01	0,05 $p_w$	0,31 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,03	0,05	0,03
CD25+	%	3,7 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,5	—	3,9 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 1,3	0,01	0,01
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,06 $\pm$ 0,006	0,07 $\pm$ 0,008	—	0,06 $\pm$ 0,006	0,16 $\pm$ 0,02	0,001	0,001
CD71+	%	5,6 $\pm$ 0,6	7,0 $\pm$ 0,5	0,01 $p_w$	5,3 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 0,7	0,01	—
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,09 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01	0,01 $p_w$	0,08 $\pm$ 0,01	0,17 $\pm$ 0,02	0,001	0,01
CD95+	%	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	—	1,8 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	0,01	0,01 $p_{\text{м-н}}$
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,031 $\pm$ 0,004	0,026 $\pm$ 0,002	—	0,03 $\pm$ 0,003	0,02 $\pm$ 0,002	0,05 $p_w$	0,01
CD20+	%	15,2 $\pm$ 0,7	15,0 $\pm$ 0,5	—	14,5 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 0,6	0,05	0,01
лимфоциты	$10^9/\text{л}$	0,25 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,01	—	0,24 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,02	—	—
Ig M, $\text{г/л}$		1,71 $\pm$ 0,08	1,71 $\pm$ 0,06	—	1,6 $\pm$ 0,1	1,11 $\pm$ 0,06	0,001	0,001
Ig G, $\text{г/л}$		13,1 $\pm$ 0,9	14,6 $\pm$ 0,5	0,05 $p_w$	13,7 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,3	0,001	0,001
Ig A, $\text{г/л}$		2,6 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,1	0,05	2,8 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,1	0,05 $p_w$	—
ФИ, %		56,5 $\pm$ 1,2	62,9 $\pm$ 0,9	0,001	56,4 $\pm$ 1,6	58,8 $\pm$ 1,6	—	0,05
ФЧ		3,11 $\pm$ 0,09	3,66 $\pm$ 0,08	0,001	3,1 $\pm$ 0,1	3,7 $\pm$ 0,1	0,001	—
ЦИК, усл.ед.		44,2 $\pm$ 3,7	31,3 $\pm$ 1,2	0,01	44,2 $\pm$ 2,1	18,8 $\pm$ 1,2	0,001	0,001

ских титрах. Полученные данные можно объяснить тем, что цитокинолечение ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, в комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, уменьшению частоты возникновения рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса. Традиционная терапия без иммунокоррекции, напротив, усугубляет недостаточность Т-клеточного иммунитета, что способствует длительной персистенции и репродукции возбудителей, развитию повторных рецидивов и хронизации процесса. Лабораторным подтверждением персистенции инфекции у больных, не получавших иммунотерапию, является сохранение активности гуморального иммунитета (повышение уровня общего IgG, обнаружение специфических антител IgG) и фагоцитоза.

Таким образом, включение ронколейкина в комплексное лечение микоплазменных и хламидийных пневмоний демонстрирует четкий иммунологический эффект. Последний сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинико-лабораторной ремиссии в среднем на 3 койкодня, уменьшением проявления дыхательной недостаточности, интоксикационных симптомов через 1—3 сут после начала лечения, сокращением лихорадочного периода в 2 раза, четкой положительной рентгенологической динамикой к 12-му дню лечения у 86,7% больных; значительным уменьшением вероят-

ности развития повторных рецидивов и хронизации процесса.

#### Выводы

1. У больных микоплазменной и хламидийной пневмонией установлены депрессия Т-клеточного звена иммунитета со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, а также компенсаторная активация гуморального звена иммунитета с увеличением количества В-лимфоцитов, уровней IgM и ЦИК.

2. На фоне традиционной терапии происходит усугубление Т-клеточной депрессии, что создает условия для персистенции возбудителя и повышает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.

3. Включение препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексное лечение больных микоплазменной и хламидийной пневмонией повышает исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4+/CD8+-лимфоцитов, стабилизирует гуморальный иммунитет.

4. Использование ронколейкина в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмонией значительно сокращает длительность клинических симптомов и сроки лечения, уменьшает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.

5. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения рон-

колейкина в комплексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарев, Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции / Е.Г. Бочкарев // Иммунопатология, аллергология, инфектология.—2000.—№ 4.—С.65—72.
2. Гриневич, Ю.А. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лабораторное дело.—1981.—№ 8.—С.493—496.
3. Карзакова, Л.М. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно-населенной зоне Чувашии / Л.М. Карзакова, Н.Н. Ванькина, Л.В. Борисова [и др.] // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. науч.-практ. конф., Чебоксары.—Чебоксары, 1999.—С.38.
4. Лобзин, Ю.В. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Ю.В. Лобзин, В.К. Козлов, А.Т. Журкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология.—2001.—№ 1.—С.19—35.
5. Новиков, Ю.К. Внебольничные пневмонии / Ю.К. Новиков // Consilium medicum.—2000.—Т. 2, № 10.—С.396—400.
6. Новиков, Ю.К. Атипичные пневмонии / Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал.—2002.—Т. 10, № 20.—С.915—918.
7. Нонигов, В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний / В.Е. Новиков // Consilium medicum.—2001.—Т. 3, № 12.—С.569—574.
8. Проект практических рекомендаций МЗ РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика.—М., 2002.—51 с.
9. Синопальников, А.И. Атипичная пневмония / А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал.—2002.—Т. 10, № 23.—С.1080—1085.
10. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович.—М.: Медицина, 2000.—432 с.
11. Хамитов, Р.Ф. Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения / Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова.—Казань, 2001.—64 с.
12. Boym, A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boym // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1968.—Vol. 21, suppl.87.—P.77—82.
13. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee // Eur. Resp. J.—1998.—№ 11.—P.986—991.
14. Kawamoto, M. Two cases of hypoxemic acute bronchitis due to Mycoplasma pneumoniae / M. Kawamoto, Y. Oshita, H. Yoshida [et al.] // Kansenshogaku Zasshi.—2000.—Vol. 74, № 3.—P.259—263.

УДК 616.248-085.37

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**Т.А. Никонорова<sup>3</sup>, О.В. Петрова<sup>3</sup>, Г.Г. Мусалимова<sup>1</sup>, В.Н. Саперов<sup>1</sup>, Д.С. Марков<sup>2</sup>, Л.А. Воропаева<sup>3</sup>, А.Р. Рахимзянов<sup>4</sup>, Ю.М. Нагаева<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>3</sup> МУЗ «Городская клиническая больница №1», Чебоксары

<sup>4</sup> Республиканский центр профпатологии МЗ Республики Татарстан, Казань

<sup>5</sup> Клиника-санаторий «Набережные Челны» Республики Татарстан, Набережные Челны

**Реферат.** У пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой выявлены угнетение Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и компенсаторная активация гуморального иммунитета. Комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет и нейтрофильный фагоцитоз. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** стероидозависимая бронхиальная астма, иммуннокорректирующая терапия, рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин).

## ESTIMATION OF EFFICIENCY OF RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKINE-2 (RONCOLEUKIN) IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA

**T.A. Nikonorova<sup>3</sup>, O.V. Petrova<sup>3</sup>, G.G. Mousalimova<sup>1</sup>, V.N. Saperov<sup>1</sup>, D.S. Markov<sup>2</sup>, L.A. Voropayeva<sup>3</sup>, A.R. Rakhimzyanov<sup>4</sup>, Yu.M. Nagayeva<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases of Chuvash State University, Cheboksary

<sup>2</sup> Department of Faculty Therapy of Chuvash State University, Cheboksary

<sup>3</sup> Municipal institution of health care «City clinical hospital №1», Cheboksary

<sup>4</sup> Republican center of Professional pathology of Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan

<sup>5</sup> Clinic-sanatorium «Naberezhnye Chelny» of the Republic of Tatarstan, Naberezhnye Chelny

**Abstract.** The patients with steroid-dependent bronchial asthma were revealed to have T-cell immunity and depression of phagocyte and compensatory activation of humoral immunity. The complex treatment with the usage of roncoleukin led to the normalization of the basic quantitative and functional parameters of T-cell immunity, stabilized the humoral and neutrophilic phagocytosis. The removal of immunological disorders was accompanied by the expressed clinical effect.

**Key words:** steroid-dependent bronchial asthma, immunocorrecting therapy, recombinant human interleukine-2 (roncoleukin).

**Введение.** Бронхиальная астма является одной из важнейших проблем современной медицины. Увеличение частоты заболеваемости, утяжеление течения бронхиальной астмы и повышение риска возникновения стероидорезистентности связывают с нарушением иммунного статуса [6, 12]. При астме происходит перестройка иммунной системы на Th2-ответ, что приводит к избыточной активации В-лимфоцитов, увеличению синтеза и секреции ИЛ-4, ИЛ-5 и развитию IgE-зависимых реакций, а также снижению продукции ИЛ-2 [4, 5, 13]. Как известно, ИЛ-2 является ключевым медиатором Th1-ответа, ассоциированным с активацией макрофагов, пролиферацией Т-лимфоцитов и продукцией IgG, и, кроме того, *in vitro* он способен повышать количество рецепторов к глюкокортикоидам [12, 13]. Заместительная терапия ронколейкином способна ликвидировать дисбаланс иммунореактивности, что позволит улучшить качество жизни и прогноз у больных стероидозависимой бронхиальной астмой.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей стероидозависимой бронхиальной астмы и оценка эффективности различных способов применения ронколейкина (ООО «Биотех», Санкт-Петербург) в комплексном лечении больных данной патологией.

**Материалы и методы.** Исследование проходило на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чебоксары в 2004—2007 гг.

Под наблюдением находилось 100 больных (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте (54,6±9,3) года (здесь и далее M±SD), страдающих бронхиальной астмой в течение (12,9±6,9) года и принимающих преднизолон (8,27±5,2) года в поддерживающей дозе 10—25 мг/сут, ингаляционные глюкокортикоиды в дозе 1500—2000 мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат. Критериями исключения являлись: заболевания легких, сопутствующая патология внутренних органов в стадии декомпенсации, аутоиммунные и онкологические заболевания, болезни крови, психические нарушения, курение с индексом курения более 10 пачко-лет, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунокорректирующая или психотропная терапия и применение экстракорпоральных методов лечения в течение последних 6 мес, беременность, лактация, неспособность пациента правильно выполнять тестирование функции внешнего дыхания.

100 пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой были разделены на 4 репрезентативные группы: I группа пациентов (30 человек) на фоне традиционной комплексной терапии получала ронколейкин по 500 000 МЕ внутривенно капельно трехкратно с интервалом 48 ч, затем подкожно 6 раз через каждые 14 дней; II группе пациентов препарат был назначен внутривенно капельно и ингаляционно через небулайзер по 250 000 МЕ трехкратно с интервалом 48 ч, затем подкожно и ингаляционно в той же дозе 6 раз через каждые 14 дней; 10 пациентов III группы дополнительно получали ронколейкин в дозе 500 000 МЕ ингаляционно через небулайзер трехкратно с интервалом 48 ч, затем ингаляционно по 500 000 МЕ через каждые 14 дней до 6 раз; IV группу составили 30 больных без применения ронколейкина (группа сравнения).

Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражались динамика ночных и дневных симптомов астмы, суточная потребность в β<sub>2</sub>-миметиках короткого действия, а также возможные нежелательные явления, связанные с терапией. Выраженность дневных и ночных симптомов бронхиальной астмы (СБАд, СБАН) оценивали по 4-балльной шкале [12], затем рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн) по формулам:

$$\text{КИд} = \sum \text{СБАд за неделю} / 7; \text{КИн} = \sum \text{СБАН за неделю} / 7.$$

Изначально всем больным проводились общеклинические анализы, исследование мокроты, спирография, фибробронхоскопия с исследованием лаважной жидкости, оценка качества жизни с использованием специфического «Вопросника качества жизни больных бронхиальной астмой» (AQLQ) [14]. SIgA в бронхоальвеолярном лаваже определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Наряду с этим проводили оценку иммунного статуса до начала терапии (исходно), после завершения лечебного курса (через 2 нед) и окончания профилактического курса лечения (спустя 3 мес). Исследование иммунного статуса включало определение показателей клеточного иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-лимфоциты, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), гуморального иммунитета (CD20<sup>+</sup>-лимфоциты, концентрация IgG, IgA, IgM, IgE, ЦИК) и фагоцитоза. Кроме того, определяли число CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов (натуральные киллеры), CD25<sup>+</sup>-клеток (рецепторы к интерлейкину-2) и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов (рецепторы апоптоза).

Объектом исследования служила периферическая кровь. Венозную кровь забирали утром натощак в объеме 10 мл в пробирки с гепарином (20 ЕД/мл). Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фиколла-верографина (ρ=1,077 г/мл) [11]. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (НПО «Сорбент», Москва, РФ): CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> согласно стандартной методике (1995) [8].

Определение концентрации сывороточных IgG, IgA, IgM, HLA DR проводили методом турбодиметрии с использованием набора АО НПО «Синтеко», уровень общего IgE определялся иммуноферментным методом с использованием коммерческого тест-набора (ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, РФ) [8,9]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом осаждения с использованием полиэтиленгликоля массой 6000 Д [8].

Функцию фагоцитов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) оценивали в реакции фагоцитоза с латексом и в НСТ-тесте (1995) [8]. За среднепопуляционные значения были приняты усредненные значения показателей иммунограмм 40 практически здоровых лиц [3].

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов и иммунологических показателей. Клиническими критериями эффективности препарата явились динамика частоты приступов астмы днем и ночью, потребности в β<sub>2</sub>-миметиках, исчезновение гнойной мокроты, купирование обострения, возможность уменьшения дозы глюкокортикостероидов, увеличение

продолжительности ремиссии, сокращение частоты госпитализации, улучшение качества жизни.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительных машин пакетов программ в среде Excel 7.0 и STATISTICA for Windows 6.0 («Statsoft Inc», США). Для определения достоверности различий по сравнению с исходными данными использовались методы параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Вилкоксона). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов бронхиальная астма характеризовалась неконтролируемым течением с высокой частотой дневных [(6,2±2,1) раз/сут] и ночных [(2,5±1,3) раз/сут] приступов удушья, обуславливающих высокую потребность в  $\beta_2$ -агонистах [(8,2±2,4) раза,  $p < 0,05$ ], частыми обращениями за скорой медицинской помощью [(6,5±4,6) в год] и госпитализацией [(2,6±0,5) в год], что было связано с обострениями бронхиальной астмы на фоне острых респираторных инфекций. При аускультации у 65% обследуемых выслушивались сухие разнотональные хрипы, а у 31% — сочетание локальных влажных и рассеянных сухих хрипов. Одышка при физической нагрузке имела у 28% больных, цианоз — у 36%, вздутие шейных вен, увеличение размеров печени по Курлову и отеки на нижних конечностях — почти у каждого третьего обследуемого. У 34% больных на фоне постоянного приема ГКС отмечались признаки кушингоида, грибковые поражения кожи и ногтей отмечены у 48% пациентов. Гастриты и эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки имелись у 58% обследуемых, риниты и синуситы — у 58%, повышение артериального давления регистрировалось в 66% случаев. Аллергическая форма бронхиальной астмы диагностирована у 84% пациентов, неаллергическая форма — у 16% больных. Отягощенная наследственность по астме была отмечена в 52% случаев.

Особенностями картины крови больных стероидозависимой бронхиальной астмой являлись нормальное или умеренно повышенное количество лейкоцитов [(9,3±3,7)×10<sup>9</sup>/л] и умеренное повышение СОЭ [(13,4±9,2) мм/ч]. При оценке показателей коагулограммы отмечалось увеличение уровней фибриногена А до (5,6±0,9) г/л и ОФТ до (4,4±2,0) мг%. Биохимический скрининг не выявил значимых отклонений от нормальных значений.

В цитограмме мокроты преобладали нейтрофилы [(65,4±16,2)%], только у 11% пациентов в мокроте встречались эозинофилы (от 2 до 12 в поле зрения). При бактериологическом исследовании мокроты наиболее часто обнаруживалась грибково-бактериальная инфекция.

При фибробронхоскопии у 16% пациентов отмечалась картина диффузного гнойного эндобронхита, у 77% — ограниченного гнойного эндобронхита, в остальных случаях — картина катарального эндобронхита; в 78% случаев имела место II степень выраженности эндобронхиального воспаления, в 22% случаев — I степень. Бронхоальвеолярный лаваж характеризовался высоким содержанием нейтрофилов [(38,8±14,3)%, (0,31±0,1)×10<sup>9</sup>/л] и сниженным уровнем sIgA [(0,21±0,08) г/л].

Методом спирографии и пикфлоуметрии обнаружены значительное нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу: VC = (61,9±18,2)%, FEV<sub>1</sub> = (49,5±16,1)%, PEF = (33,8±14,7)%, MMEF<sub>25-75</sub> = (26,7±2,1)% и низкие по-

казатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха: (47,2±5,6)% и (60,1±7,1)% от должного.

При изучении специфического качества жизни установлено значительное его снижение [(1,96±0,51) балла при максимально возможных 7 баллах], обусловленное выраженностью симптомов бронхиальной астмы [(1,6±0,55) балла] и влиянием окружающей среды [(1,94±0,65) балла] ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения иммунного статуса у пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой представлены в *табл. 1*.

Изменения в иммунном статусе больных стероидозависимой бронхиальной астмой (*табл. 1*) характеризовались снижением количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, относительного содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, депрессией иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), усилением экспрессии рецепторов к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и снижением HLA-DR<sup>+</sup>-клеток ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета выявлены повышение концентрации IgM, IgG, IgE, IgA и уровня ЦИК ( $p < 0,001$ ), относительного числа CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), снижение фагоцитарного индекса ( $p < 0,001$ ) и фагоцитарного числа ( $p < 0,01$ ). Значения CD16<sup>+</sup>- и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов не отличались от среднепопуляционных показателей (*табл. 1*).

Таким образом, иммунный статус у больных стероидозависимой бронхиальной астмой характеризуется депрессией Т-клеточного и фагоцитарного звена иммунитета, повышением содержания CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, уровня IgE и ЦИК.

Выявленные нами изменения в иммунном статусе больных стероидозависимой бронхиальной астмой можно объяснить преобладанием Th2-зависимого типа иммунного ответа и иммуносупрессирующим свойством глюкокортикоидов, характеризующимся снижением секреции тимических гормонов, индуцированием Т-клеточного апоптоза и снижением продукции цитокинов, в частности ИЛ-2 [3, 4, 7]. Следовательно, у больных бронхиальной астмой на фоне длительного приема системных глюкокортикоидов формируется вторичная иммунная недостаточность, требующая включения иммуотропных препаратов в лечебный комплекс.

С позиций биологической целесообразности несомненное преимущество имеют эндогенные иммуномодуляторы — цитокины. По современным представлениям, главная роль в развитии аллергического воспаления при бронхиальной астме отводится Th2-зависимому реактивному типу иммунного ответа [13]. Естественными антагонистами Th2-зависимого типа иммунного ответа являются цитокины Th1-профиля, к которым относятся и интерлейкин-2.

Введение рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина), являющегося функциональным аналогом естественного цитокина, способно выровнять баланс между типами иммунного ответа. ИЛ-2 также оказывает влияние на неспецифические (NK-клетки и моноциты) и специфические (Т- и В-лимфоциты) звенья иммунитета, обеспечивая их координированное функционирование [7, 9].

Данные иммунологического обследования послужили основанием для включения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в схему комплексного лечения больных стероидозависимой бронхиальной астмой.

Показатели иммунного статуса больных стероидозависимой бронхиальной астмой

Показатели		Среднепопуляционные значения, $M \pm SD$ ( $n=40$ )	Пациенты со стероидозависимой бронхиальной астмой, $M \pm SD$ ( $n=100$ )	Достоверность различий, $p <$
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты (Т-лимфоциты)	%	62,6±5,2	50,96±13,17	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	1,33±0,67	0,96±0,54	0,01
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты (Т-хелперы)	%	40,5±7,7	26,78±10,31	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,81±0,41	0,49±0,28	0,001
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	24,5±5,6	22,0±8,48	0,05
	10 <sup>9</sup> /л	0,51±0,28	0,41±0,26	NS
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		1,77±0,69	1,37±0,53	0,01
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (натуральные киллеры)	%	17,7±8,2	15,71±7,6	NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,23	0,29±0,18	NS
CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	5,0±1,6	4,7±3,2	NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,096±0,06	0,098±0,09	NS
CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	1,4±0,5	8,8±5,05	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,030±0,018	0,16±0,13	0,001
CD20 <sup>+</sup> (В-лимфоциты)	%	12,6±5,8	16,17±5,8	0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,26±0,17	0,28±0,12	NS
HLA-DR <sup>+</sup>	%	21,9±6,1	7,45±3,8	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,43±0,16	0,14±0,08	0,001
IgM, $\text{г/л}$		1,11±0,43	2,18±1,04	0,001
IgG, $\text{г/л}$		13,5±4,1	17,88±7,85	0,001
IgA, $\text{г/л}$		2,7±1,0	3,8±2,4	0,001
IgE, $\text{МЕ/мл}$		128,4±48,7	394,79±230,6	0,001
Фагоцитарный индекс, %		54,2±9,3	25,8±13,9	0,001
Фагоцитарное число		4,0±1,4	3,12±1,4	0,01
ЦИК, $\text{усл.ед.}$		14,1±8,9	62,24±37,1	0,001

Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей внутривенное и сочетание ингаляционного и внутривенного применения ронколейкина, перед общепринятым лечением. III группа (10 человек) в связи со снижением ОФВ<sub>1</sub> после ингаляций на 15—18% и отсутствием эффекта и значимых отличий от группы сравнения (через 1 мес от начала лечения) была исключена из исследования.

У пациентов I и II групп к концу 2-й нед отмечено статистически значимое уменьшение КИД/КИн на 1,33/1,34 и 0,96/1,07 балла соответственно против 0,57/0,73 балла в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). На протяжении дальнейшего периода наблюдения дневные приступы отмечались с частотой 2—3 раза в нед, ночные приступы БА — не чаще 1—2 раз в нед, число ингаляций  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия сократилось в среднем на 5 (в I группе) и 3,7 (во II группе) ингаляций в сут от исходных значений.

Параллельно наблюдалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания с наибольшим приростом FEV<sub>1</sub> (на 32,3—36,8%), PEF (на 28,6—34,7%), MMEF<sub>25–75</sub> (на 22,7—28,1%), FVC (на 32,5—36,2%) к 4-му мес терапии, причем более выраженным он был у пациентов II группы. Средний прирост утренней пиковой скорости выдоха через 4 мес составил 19,9% в I группе и 20,1% во II группе против 11,8% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), а вечерней пиковой скорости выдоха — 18,2 и 17,6% соответственно против 11% ( $p < 0,001$ ).

На фоне цитокинотерапии отмечено также значительное улучшение таких доменов специфического качества

жизни, как «активность», «симптомы», «эмоции», «окружающая среда» с повышением общего качества жизни на 1,7 и 1,6 балла в I и II группах соответственно против 0,1 балла в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В цитограмме мокроты на фоне терапии ронколейкином наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы сравнения, снижение нейтрофильного цитоза (на 21—26% в I группе и на 26—29% во II группе против 4—8% в группе сравнения).

Клинический эффект цитокинотерапии сочетался с улучшением параметров иммунного статуса (табл. 2).

Включение ронколейкина в комплексную терапию стероидозависимой бронхиальной астмы приводило к повышению количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и практически всех субпопуляций Т-клеток, кроме CD95<sup>+</sup>- лимфоцитов; снижению уровней IgA, IgE, ЦИК и относительного содержания CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также почти 2-кратному увеличению фагоцитарного индекса (табл. 2).

В итоге индекс апоптоза CD95<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> стал равным 0,45 при внутривенном/подкожном введении и 0,4 при сочетанном введении ронколейкина, что свидетельствует о снижении апоптоза иммунокомпетентных клеток и указывает на повышение содержания ИЛ-2 [6].

У больных в группе сравнения к концу курса терапии наблюдались уменьшение содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижение фагоцитарного числа, повышение уровней CD95<sup>+</sup>- и CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов с сохранением уровней ЦИК, IgE и IgA на высоких значениях. Иммунорегуляторный (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и фагоцитарный индексы достоверно не менялись, количество CD4<sup>+</sup>- и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов оставалось сниженным (табл. 2).

Динамика показателей иммунного статуса у больных стероидозависимой бронхиальной астмой под влиянием различных методов лечения

Показатели		I группа, M±SD (n=30)	II группа, M±SD (n=30)	Группа сравнения, M±SD (n=30)	Достоверность различий, p<		
CD3 <sup>+</sup>	%	50,8±14,3 55,1±11,0	50,0±13,0 54,9±9,8	53,6±11,5 46,7±9,7	NS NS	NS 0,01	NS 0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,94±0,61 1,56±0,68***	0,91±0,48 1,5±0,62***	1,08±0,57 0,81±0,59	NS NS	NS 0,001	NS 0,01
CD4 <sup>+</sup>	%	26,7±10,4 31,4±8,2	26,2±9,2 32,5±7,7*	28,7±11,7 25,5±5,9	NS NS	NS 0,01	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,47±0,31 0,87±0,41***	0,48±0,28 0,87±0,34***	0,56±0,27 0,47±0,32	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD8 <sup>+</sup>	%	21,3±8,7 23,6±7,2	22,3±8,2 22,9±6,6	22,8±8,7 20,3±6,8	NS NS	NS NS	NS NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,28 0,67±0,33**	0,41±0,26 0,63±0,31**	0,45±0,24 0,37±0,22*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		1,36±0,85 1,46±0,61	1,19±0,37 1,52±0,66	1,50±0,92 1,27±0,47	NS NS	NS NS	NS NS
CD16 <sup>+</sup>	%	16,4±8,1 20,8±6,7*	15,5±8,0 22,8±5,7**	15,9±7,7 13,2±10,9	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,22 0,58±0,24***	0,29±0,17 0,61±0,21***	0,29±0,18 0,28±0,34	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD25 <sup>+</sup>	%	5,2±3,6 7,4±4,3	5,3±3,6 6,5±3,4	3,9±2,3 4,1±3,5	NS NS	NS 0,01	NS 0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,1±0,09 0,22±0,16***	0,12±0,11 0,2±0,15*	0,08±0,06 0,09±0,06	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD95 <sup>+</sup>	%	5,9±4,4 3,6±2,5*	5,5±3,9 2,8±2,5**	6,5±4,0 11,1±4,5***	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,08 0,1±0,11***	0,17±0,13 0,08±0,07***	0,16±0,09 0,23±0,14*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD20 <sup>+</sup>	%	16,9±5,4 12,2±5,3**	17,3±5,8 12,4±5,2**	14,5±5,4 24,9±4,7***	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,16 0,41±0,26	0,3±0,12 0,42±0,4	0,27±0,14 0,44±0,27**	NS NS	NS NS	NS NS
IgM, г/л		2,16±0,83 2,5±0,9	2,27±1,02 2,5±1,0	2,23±1,2 3,26±2,2	NS NS	NS NS	NS NS
IgG, г/л		18,3±8,3 19,7±7,2	18,0±7,2 19,2±5,2	16,2±7,2 16,1±6,8	NS NS	NS NS	NS NS
IgE, г/л		412,8±272,8 185,9±100,1***	433,3±250,0 181,4±115,9***	384,2±178,9 309,0±258,6	NS NS	NS 0,05	NS 0,05
IgA, г/л		3,99±3,0 2,4±1,5*	3,7±2,0 2,5±1,4*	3,4±1,7 4,2±1,7	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
Фагоцитарный индекс, %		27,2±16,3 41,9±12,2***	26,7±15,0 42,8±10,6***	25,8±9,5 25,7±11,1	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
Фагоцитарное число		3,3±1,8 3,8±1,4	3,0±1,1 4,1±1,4**	3,3±1,2 2,7±0,9*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
ЦИК, усл.ед.		61,9±28,9 45,1±20,4*	63,9±39,0 44,1±27,5*	58,6±29,9 62,8±41,2	NS NS	NS 0,05	NS 0,05

Примечание: в числителе — исходные показатели, в знаменателе — через 4 мес; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 — достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, включение ронколейкина в комплексную терапию приводило к нормализации основных параметров клеточно-опосредованного иммунитета и снижению гиперактивности гуморального иммунитета. На фоне общепринятой комплексной терапии у больных происходило усугубление депрессии Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, нарастала напряженность гуморального звена иммунитета.

По данным фибробронхоскопии на фоне применения ронколейкина также наблюдались почти двукратное снижение содержания нейтрофилов в лаважной жидкости (p<0,001) и повышение содержания IgA, более выра-

женное в группе с сочетанным введением ронколейкина [(0,31±0,12) г/л во II группе против (0,25±0,11) г/л в I группе, p<0,05]. Вероятнее всего, при местном, в данном случае ингаляционном, введении препарата обеспечивается более высокая локальная концентрация ронколейкина и более выраженное воздействие на иммунокомпетентные клетки бронхиального дерева.

Отмеченная положительная клинико-функциональная динамика в состоянии больных основных групп позволила снизить дозу преднизолона у 93% больных стероидозависимой бронхиальной астмой с отменой препарата у 9 (30%) пациентов из I группы и у 13 (43%) больных

из II группы. Возможность полной отмены системных глюкокортикоидов ограничивалась длительностью их непрерывного применения и величиной поддерживающей дозы. Так, больные, которым не удалось отменить системные глюкокортикоиды, регулярно получали их более 11 лет и в суточной дозе не менее 15 мг в пересчете на преднизолон, а, как известно, при длительном приеме системных глюкокортикоидов в дозе 10—20 мг в сут и более развивается стойкая супрессия надпочечников [10].

В ходе исследования у пациентов I и II групп наблюдались повышение температуры до субфебрильных цифр (5 больных), временное чувство заложенности в груди (11) и сухой кашель (8). На фоне ингаляционного введения ронколейкина в дозе 500 000 МЕ у 7 человек из 10 возникли затруднение выдоха, при аускультации — свистящие хрипы по всем легочным полям, требовавшие прекращения ингаляции и 1—2-кратного использования короткодействующих бронходилататоров. У 6 пациентов из 10 при проведении спирографии было зарегистрировано снижение FEV<sub>1</sub> на 15—18% от исходного. Повторного появления бронхоспазма не наблюдалось; при проведении спирографии в динамике на следующий день отмечалось восстановление до исходных спирометрических данных. Последующее наблюдение не выявило ухудшения течения бронхиальной астмы у пациентов данной группы. При оценке иммунологических показателей у пациентов с ингаляционным введением ронколейкина через 2 нед статистически значимых отличий по сравнению с исходными данными и показателями группы сравнения выявлено не было. В связи с возникновением кратковременного бронхоспазма дальнейшее ингаляционное введение ронколейкина в дозе 500 000 МЕ было прекращено. В то же время на фоне ингаляционного применения ронколейкина в дозе 250 000 МЕ ни в одном из случаев не зарегистрировано усиления бронхообструкции. Объяснением подобной реакции на разные дозы одного и того же препарата при одинаковых условиях его введения может служить неспецифическое раздражение дыхательных путей высококонцентрированным раствором препарата.

За время амбулаторного наблюдения пациентов I и II групп в течение 9 мес после завершения терапии с использованием ронколейкина не возникло ни одного случая необходимости в госпитализации по поводу обострения бронхиальной астмы (в группе сравнения частота госпитализации — 1,9±0,4), значительно уменьшилась частота острых респираторных инфекций [в I группе — у 3 (10%) больных, во II группе — у 2 (6,7%) пациентов против 13 (44,3%) случаев в группе без применения ронколейкина]. Показатели тяжести течения стероидозависимой бронхиальной астмы (частота и выраженность приступов удушья, потребность в β<sub>2</sub>-агонистах быстрого действия, спирографические данные) пациентов основных групп стали сопоставимыми с соответствующими показателями больных группы сравнения только через 6—9 мес после завершения курса иммунотерапии.

Выраженный клинический эффект ронколейкина может объясняться восстановлением баланса между Th1- и Th2-зависимым иммунным ответом. На стимуляцию Th1-иммунного ответа указывают повышение функциональной активности Т-лимфоцитов, усиление экспрессии рецепторов к ИЛ-2 и снижение напряженности гуморального звена иммунитета. Кроме того, терапия ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, при необходимости в

комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации инфекционных возбудителей и повышает противoinфекционную защиту организма и соответственно способствует уменьшению частоты возникновения острых респираторных инфекций. Эффективность ронколейкина может быть связана и со стимуляцией противовирусного иммунитета, что выразилось в повышении уровня CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов.

#### Выводы

1. Стероидозависимая бронхиальная астма характеризуется неконтролируемым течением с ежедневными симптомами астмы, частыми обострениями, низкими показателями функции внешнего дыхания и качества жизни, угнетением Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы на фоне усиления гуморального иммунитета, что диктует необходимость применения в комплексном лечении данных больных иммунокорригирующих препаратов.

2. На фоне общепринятой терапии стероидозависимой бронхиальной астмы отмечается усугубление иммунных нарушений, что создает условия для персистенции патогенных микроорганизмов и возникновения обострения заболевания. Иммунокорригирующая терапия стероидозависимой бронхиальной астмы ронколейкином в дозе 500 000 МЕ внутривенно/подкожно и 250 000 МЕ ингаляционно через небулайзер в сочетании с внутривенным/подкожным введением 250 000 МЕ препарата сопровождается положительным клиническим эффектом, нормализацией «скоростных» показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни, что позволяет снизить дозу системных глюкокортикоидов, а также уменьшает частоту возникновения острых респираторных заболеваний.

3. Снижение дозы внутривенно (затем подкожно) вводимого ронколейкина до 250 000 МЕ и дополнительное введение 250 000 МЕ препарата ингаляционно через небулайзер сопровождается более выраженной положительной динамикой местного иммунитета (по данным sIgA)

4. Ингаляционное применение ронколейкина в дозе 500 000 МЕ у больных стероидозависимой бронхиальной астмой вызывает кратковременный бронхоспазм и не рекомендуется для применения. Другие использованные в нашей работе дозы и пути введения препарата не вызвали побочных реакций и отрицательных изменений в лабораторно-инструментальных показателях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина.—М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008.—108 с.
2. Каминский, Л.С. Медицинская и демографическая статистика / Л.С. Каминский.—М.: Статистика, 1974.—С.27—99.
3. Карзакова, Л.М. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно-населенной зоне Чувашии / Л.М. Карзакова, Н.Н. Ванькина [и др.] // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. науч.-практ. конф., Чебоксары.—Чебоксары, 1999.—С.38.
4. Малышева, Н.Н. Иммунная защита при гормонально зависимой бронхиальной астме / Н.Н. Малышева, Р.Ш. Валиев, З.М. Нехорошкова [и др.] // Проблемы туберкулеза.—2000.—№ 2.—С.40—42.
5. Медуницин, Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE / Н.В. Медуницин // Иммунология.—1993.—№ 5.—С.11—13.
6. Потапнев, М.П. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме / М.П. Потапнев, Д.В. Печковский // Пульмонология.—1997.—№ 3.—С.74—79.

7. Справочник по иммунотерапии для практического врача / под ред. А.С. Симбирцева.—СПб.: Диалог, 2002.—480 с.
8. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология / Р.М. Хаитов, Р.И. Ильина.—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.—656 с.
9. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология.—2003.—№3.—С.196—202.
10. Чучалин, А.Г. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Б.И. Шмушкович, Д.Э. Мавраев // Терапевт. архив.—1984.—№ 3.—С.142—150.
11. *Boym, A.* Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boym // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1968.—№ 2, suppl. 87.—P.77—82.
12. *Barnes, P.J.* Difficult asthma / P.J. Barnes, A.J. Woolcock // Eur. Respir. J.—1998.—№. 12.—P.1209—1218.
13. *Romagnani, S.* Human Th1 and Th2 subsets doubt no more / S. Romagnani // Immunol. today.—1991.—Vol. 12, № 8.—P.256—257.
14. *Juniper, E.F.* Quality-of-life considerations in the treatment of asthma / E.F. Juniper // PharmacoEconomics.—1995.—№ 8.—P.123—138.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ) В ТЕЧЕНИЕ 2—5 ЛЕТ. Обзор литературы

**И.Ю. Визель, Е.И. Шмелев, А.А. Визель**

*Кафедра фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет  
Росздрава», Казань*

*Отдел пульмонологии ГУ «Центральный НИИ туберкулеза РАМН», Москва*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, лечение, прогноз.

## RESULTS OF DYNAMIC OBSERVATION AFTER PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES DURING 2—5 YEARS.

### Literature review

**I. Yu. VizeI, E. I. Shmelev, A. A. VizeI**

*Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Kazan*

*Department of Pulmonology, Central Scientific-Research Institute of Tuberculosis, Moscow*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, treatment, prognosis.

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое, экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с поражением воздухоносных путей, сосудов и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющейся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессирующим и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Среди людей в возрасте 40 лет и старше распространенность ХОБЛ составляет 9—10% [17].

8 метаанализов и 42 РКИ показали, что лечение бронхолитиками длительного действия, дополнительная оксигенотерапия и легочная реабилитация способны достоверно влиять на прогноз ХОБЛ. Стратегия GOLD (2007) и консенсус ATS-ERS (2003) имеют интернациональное авторство и предназначены для использования во всем мире [30]. В настоящее время изучение ХОБЛ ведется в международном интернет-исследовании ЕРОСА, направленном на выявление особенностей течения ХОБЛ в разных странах [25]. Отмечено, что риск летального исхода после поступления в стационар больного с обострением ХОБЛ может быть спрогнозирован даже на основании клинической оценки в отделении неотложной помощи [10].

Несмотря на достигнутые успехи, рост смертности от ХОБЛ продолжается [15, 41]. Скорость развития свойственных ХОБЛ патологических изменений находится в прямой зависимости от возраста, когда субъект начал курить, интенсивности и общего стажа курения [5]. Особое место среди больных ХОБЛ занимают пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые могут иметь общую этиологию с ХОБЛ, могут возникать как ятрогенные при лечении ХОБЛ, затруднять лечение ХОБЛ, либо иметь взаимное отягчающее влияние [7, 34]. Около 15% всех случаев заболевания ХОБЛ связаны с вредными условиями труда пациентов —

длительным контактом с пылью, газами и токсическими веществами [2].

Эксперты Всемирного банка и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируют рост экономического ущерба от этого заболевания и выход ХОБЛ на лидирующую позицию в этой категории среди болезней органов дыхания и на 5-е место среди всех заболеваний к 2020 г. [6]. Прямые расходы на ХОБЛ и эмфизему в США в 1996 г. вместе составляли 14,5 млрд долл. США в год. Больные в стационарах обходились дороже, чем те, что лечились амбулаторно (8,3 млрд против 7,8 млрд) [48]. Стадия I имела наименьшую стоимость (1681 долл. США на пациента в год), стадия II — 5037 долл., а стадия III — 10812 долл. на пациента в год. Наиболее затратной была госпитализация при всех стадиях ХОБЛ [18]. С помощью динамической Датской популяционной модели прогрессирования ХОБЛ было установлено, что с 2000 г. по 2005 г. средние затраты на одного жителя увеличились при ХОБЛ легкого течения с 1,4 евро до 3,1 евро, среднетяжелого течения — с 6,5 до 9,0 евро, тяжелого — с 6,2 до 8,5 евро и крайне тяжелого — с 3,4 до 9,4 евро [19].

**Прогнозирование развития и течения ХОБЛ.** В Голландии со средним интервалом времени в 5,2 года обследовали 399 постоянных курильщиков. Кумулятивная заболеваемость составила 8,3%, а среднегодовая — 1,6%. Ни в одном случае не развилась тяжелой обструкции. Риск развития среднетяжелой ХОБЛ у курильщиков с исходно легкой ХОБЛ был в 5 раз выше, чем среди лиц с нормальной спирограммой. Возраст, курение в детстве, кашель, 1—2 эпизода инфекций нижних дыхательных путей были самостоятельными факторами, влияющими на заболеваемость ХОБЛ среднетяжелого течения [16]. Целью работы исследователей из Швеции была оценка эффективности влияния комбинации результатов спирометрии и рекомендаций на короткое время прекратить ку-

рение (ежегодно в течение 3 лет) на частоту прекращения курения у лиц с нормальной функцией внешнего дыхания (ФВД) и ХОБЛ. Продолжительность периода без курения после такой консультации увеличивалась из года в год, а количество бросивших курить больных ХОБЛ в течение 3 лет было 25, 28 и 29%. Больные ХОБЛ чаще прекращали курение, чем лица с нормальными параметрами спирограммы. Увеличение частоты наблюдений не увеличивало вероятность прекращения курения у больных с нормальной ФВД [39]. В Испании 336 больных ХОБЛ находились под наблюдением в течение 2 лет. У больных с тяжелой ХОБЛ частота обострений (3 и более в году) ухудшала качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем, тогда как при крайне тяжелой ХОБЛ обострения не влияли на КЖ, связанное с повседневной жизнью [26].

**Прогноз выживания больных ХОБЛ.** Турецкие реаниматологи провели оценку прогноза течения ХОБЛ у больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), поступавших в отделения интенсивной респираторной терапии. 79 больных получали неинвазивную механическую вентиляцию, а 25 — инвазивную. После выписки больных наблюдали в течение 2 лет и установили, что наряду с длительной оксигенотерапией неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) позитивно влияла на длительное выживание больных ХОБЛ и ОДН [49]. Испанские пульмонологи провели проспективный анализ в когорте из 596 больных ХОБЛ, которых наблюдали в течение 3 лет или до летального исхода. Конечной целью была приближенная оценка смертности и ее причин. Был сделан вывод о том, что основными причинами смерти от ХОБЛ были следующие респираторные болезни: респираторная недостаточность, пневмония и новообразование легких [32]. В другом исследовании из 985 больных ХОБЛ, получавших стандартное лечение, в течение 3 лет скончались 23% больных. Наиболее важными предикторами смерти были возраст и начальные значения объема форсированного вдоха (ОФВ<sub>1</sub>), однако больные с его низкими исходными значениями показали относительно небольшое снижение в последующем [8].

В северной части Тайланда с мая по ноябрь 2002 г. в исследование было включено 195 госпитализированных больных ХОБЛ, которых наблюдали после этого в среднем 3,75 года. Частота обострений увеличивалась вместе с увеличением тяжести болезни. Только 23,7% больных с тяжелой ХОБЛ регулярно получали бронхолитическую терапию. Пациентам не проводили реабилитационных мероприятий и длительной оксигенотерапии. Лица с более низким индексом массы тела имели меньший процент выживания [31].

Испанские пульмонологи оценили непосредственное влияние обострений на смертность больных ХОБЛ, которых наблюдали в течение 5 лет. Средний возраст больных составлял 71 год, а ОФВ<sub>1</sub> — 46% от должного. Было установлено, что независимыми индикаторами плохого прогноза были старший возраст, высокое парциальное давление двуокиси углерода артериальной крови и частые обострения ХОБЛ, особенно требовавшие госпитализации [35].

Пульмонологи из Саратовского медуниверситета изучили риск смерти при ХОБЛ, наблюдая больных в течение 5 лет. Риск смерти был выше у больных старше 60 лет с длительностью одышки более 10 лет, курящих более 40 лет с индексом курения не менее 50 пачко-лет [3]. Японские исследователи наблюдали 137 амбулаторных больных ХОБЛ от среднетяжелого до крайне тяжелого состояния в течение 5 лет: все параметры ухудшались,

увеличивались параметры шкалы тревоги и депрессии. Постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> достоверно снизился на 25,4 мл, или 0,9% от должного в год. Умершие во время исследования больные были достоверно старше и имели более тяжелое течение ХОБЛ. Однако ежегодное ухудшение показателей существенно не отличалось в группах выживших и умерших больных [28].

**Анализ причин и скорости снижения ОФВ<sub>1</sub>.** Публикации свидетельствуют о значимости воспаления при ХОБЛ. В исследовании, продолжавшемся 2 года, была изучена роль персистенции респираторно-синцитиального вируса. Авторы отметили, что эндобронхиальное воспаление является самостоятельным фактором, влияющим на ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub>, однако окончательного заключения о значимости персистенции этого вируса при ХОБЛ сделано не было [47]. В течение 2,91 года (2,1 — 4,8 года) ежедневно мониторировали 148 больных ХОБЛ (из них 100 мужчин). Среди больных с частыми обострениями (не менее 2,52 обострения в год) быстрее происходило увеличение фибриногена плазмы и интерлейкина-6 в сравнении с пациентами, у которых обострений было менее 2,52 в год. Высокое количество нейтрофилов или высокий уровень фибриногена были связаны с более быстрым снижением ОФВ<sub>1</sub> в год ( $p=0,001$ ) и 0,4% ( $p=0,014$ ) соответственно. При ХОБЛ системное воспаление и воспаление в дыхательных путях нарастают со временем, высокий уровень этих маркеров ассоциирован с более быстрым снижением функции легких [14]. В Великобритании 56 больных хроническим бронхитом (ХБ), находившихся в стабильном состоянии, обследовали в исходной точке и спустя 4 года. У всех пациентов в группе ФВД и КТ-параметры свидетельствовали о прогрессировании болезни. Уровень миелопероксидазы мокроты коррелировал со снижением ОФВ<sub>1</sub>. Авторы отметили принципиально важную роль нейтрофильного воспаления в патогенезе ХОБЛ и указали, что маркеры воспаления, содержащиеся в мокроте, могут играть прогностическую роль в клинической практике [29].

Серия публикаций была акцентирована на оценке влияния курения. Польские специалисты оценили параметры вентиляции у 23 больных и отметили, что среди больных ХОБЛ ОФВ<sub>1</sub> за 3 года снизился в среднем на 170 мл. Среди курильщиков снижение ОФВ<sub>1</sub> было больше, чем среди бывших курильщиков (200 мл против 130 мл) [50]. В Нидерландах проанализировали данные 3-летнего наблюдения 178 женщин и 464 мужчин с ХОБЛ, которые были включены в исследование EUROSCOP. Снижение ОФВ<sub>1</sub> происходило на 17,7 мл/год быстрее на каждые 10 сигарет в день, выкуренных мужчиной, у женщин этого не наблюдалось. Респираторные симптомы были связаны со снижением исходного ОФВ<sub>1</sub> у мужчин с ХОБЛ. У мужчин ожирение уменьшало снижение ФВД, а увеличение количества сигарет ускоряло снижение ФВД. У женщин более тяжелая обструкция дыхательных путей была ассоциирована с ускорением снижения ФВД [45].

Греческие исследователи оценили наличие достоверной связи между увеличением частоты обострений и скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ в трехлетнем проспективном исследовании. Среднегодовое снижение ОФВ<sub>1</sub> в процентах от должных, выровненное по снижению курения, было достоверно выше у лиц с частыми обострениями. Наибольшее снижение ОФВ<sub>1</sub> было у курильщиков с частыми обострениями [22]. Сопоставление частоты обострений со скоростью снижения функции легких при ХОБЛ было проведено английскими

пульмонологами, которые наблюдали пациентов в течение 4 лет. У больных с частыми обострениями было достоверно более быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> и пиковая объемная скорость (ПОС), частые обострения также приводили к большему снижению ОФВ<sub>1</sub>, если принимался во внимание статус курения. Больные с частыми обострениями чаще попадали в стационар и дольше там находились [14].

Исследователи из США, Испании и Венесуэлы проанализировали 294 больных ХОБЛ со средним исходным ОФВ<sub>1</sub> 39% от должного. Среднегодовое снижение постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub> было на уровне 23 мл; у пациентов со II и III стадиями — 40 мл и 10 мл в год соответственно, а при IV стадии ОФВ<sub>1</sub> не менялся. В отличие от этого тест с 6-минутной ходьбой снижался вместе с нарастанием тяжести ХОБЛ [12].

**Бронхолитики длительного действия** при длительных сроках наблюдения при ХОБЛ ранее не изучались. Обнадеживающие результаты дало мультицентровое изучение тиотропия при ХОБЛ «UPLIFT». ОФВ<sub>1</sub> остался сохранным через 4 года.

**Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) при ХОБЛ.** В Дании в 1999 г. в РККИ была изучена эффективность влияния ингаляционного будесонида на снижение ФВД и респираторные симптомы в течение 3 лет. Авторы не выявили влияния будесонида на респираторные симптомы. За время наблюдения произошло 316 обострений, 155 — во время лечения будесонидом, 161 — плацебо. Переносимость лечения была хорошей. Авторы сделали вывод о том, что будесонид не оказывал положительного влияния на течение ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения [42]. Участники «Lung Health Study Research Group» в РККИ изучили влияние триамсинолона ацетонида в ингаляциях по 600 мкг 2 раза в день на ФВД больных ХОБЛ в течение 40 мес. Скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> после бронхолитика не уменьшилась, хотя пациенты, леченные триамсинолоном, имели меньше респираторных симптомов в течение исследования, реже посещали врача в связи с легочным заболеванием, имели меньшую реактивность дыхательных путей в ответ на провокацию метахолином. Через 3 года плотность костной ткани позвонков и бедра была достоверно ниже у леченных триамсинолоном [21]. Несколько больше оптимизма было в РККИ ISOLDE, проведенном в 18 госпиталях Великобритании, в котором пациенты получали флутиказона пропионат ДАИ со спейсером 500 мкг 2 раза в день, либо идентичное плацебо в течение 36 мес. Достоверного влияния на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с плацебо установлено не было, но флутиказон приводил к небольшому увеличению ОФВ<sub>1</sub> после бронхолитика и уменьшал частоту обострений [9]. В том же исследовании флутиказон замедлял снижение КЖ больных ХОБЛ [38]. Публикации последних лет дают обнадеживающие результаты. Исследователи из США, Германии, Канады и Великобритании провели метаанализ работ, посвященных влиянию ИГКС на прогрессирование бронхиальной обструкции при ХОБЛ в течение 2 лет и более (3715 наблюдений). При обобщении всех исследований снижение скорости падения ОФВ<sub>1</sub>, вызванное применением ИГКС, составляло 7,7 мл в год (от 1,3 до 14,2 мл). Применение высоких доз оказывало более выраженный эффект замедления снижения ОФВ<sub>1</sub> — 9,9 мл в год в сравнении со всем массивом исследований. Авторы сделали вывод о том, что ИГКС могут играть потенциальную роль в модификации длительного естественного течения болезни [40].

Шведские ученые провели ретроспективный анализ результатов 3-летнего РККИ EUROSCOP, в котором изучали будесонид в дозе 800 мкг в сут у курильщиков с ХОБЛ. Среди получавших будесонид снизилась частота болевых приступов у больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца [20]. В исследовании ISEEC (Inhaled Steroids Effect Evaluation in COPD), основанном на результатах 7 длительных РККИ ИГКС у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с плацебо имел место только в течение первых 6 мес после рандомизации, а в период с 6 до 36 мес различий в снижении ОФВ<sub>1</sub> с плацебо не было. Эффект ИГКС существенно уменьшался у пациентов, продолжавших курить [36]. В 4-летнем ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Портленде (США), снижение риска развития обострений ХОБЛ было достоверным только у не куривших больных [43].

Таким образом, анализ результатов долговременной (до 5 лет) терапии ИГКС свидетельствовал об их ограниченной терапевтической активности при ХОБЛ.

**Комбинации ИГКС и бронхолитиков.** Отечественные авторы опубликовали результаты наблюдения за больным ХОБЛ III стадии 72 лет, получавшим тиотропия бромид, беротек-Н 2 раза в сут и беклометазон 1000 мкг в сут в течение 2 лет и отметили увеличение параметров ФВД, уменьшение кашля и одышки, повышение сатурации крови [4]. ИГКС и их сочетание с бета-2-адреномиметиками длительного действия разумно применять при ХОБЛ начиная со среднетяжелого течения с частыми обострениями [23]. Английские исследователи провели рандомизированное, двойное слепое исследование сальметерола в дозе 50 мкг с флутиказона пропионатом в дозе 500 мкг 2 раза в день (комбинированный режим) в одном ингаляторе в сравнении с плацебо, только сальметеролом и только флутиказоном в течение 3 лет. Из 6112 обследованных больных 875 умерли в течение 3 лет. Частота смертельных исходов была 12,6% при комбинированной терапии, 15,2% — при получении плацебо, 13,5% — при лечении сальметеролом и 16,0% — при лечении только флутиказоном. Был сделан вывод о том, что снижение смертности от всех причин у больных ХОБЛ, получавших комбинированную терапию, не достигло заданного уровня статистической достоверности. При сравнении с плацебо комбинированный режим уменьшил частоту обострений с 1,13 до 0,85 и улучшил состояние здоровья и спирометрические параметры пациентов ( $p < 0,001$  для всех сравнений с плацебо). Среди больных, получавших лечение, включавшее флутиказона пропионат, чаще развивалась пневмония (19,6% — при комбинированной терапии и 18,3% — только флутиказон), чем в группе с плацебо (12,3%;  $p < 0,001$ ) [11].

Среди последних РККИ можно отметить INSPIRE (The Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations), посвященное изучению сальметерола в комбинации с флутиказона пропионатом в сравнении с тиотропия бромидом у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения сроком более 104 нед [33]. Частота обострений не различалась, смоделированная частота ежегодных обострений была 1,28 у получавших сальметерол/флутиказон и 1,32 — у получавших тиотропий, общее количество баллов по вопросу Святого Георгия было достоверно ниже на 2,1 единицы через 2 года у получавших сальметерол/флутиказон, чем у получавших тиотропия бромид, смертность была достоверно ниже у получавших сальметерол/флутиказон; в этой подгруппе

умер 21 (3%) больной, а среди получавших тиотропий — 38 (6%) ( $p=0,032$ ). У получавших сальметерол/флутиказон достоверно чаще в сравнении с тиотропием развивалась пневмония ( $p=0,008$ ). Был сделан вывод о том, что в частоте обострений между подгруппами различий не было. Среди получавших тиотропий больше была доля выживших. Был отмечен небольшой статистически значимый положительный эффект в отношении КЖ и непредсказуемое снижение смертности среди получавших сальметерол/флутиказон [46]. В США в 5-летнем ретроспективном когортном исследовании было доказано, что среди больных, получавших ИГКС и/или бронхолитики длительного действия, за время наблюдения умерли 14,4%, тогда как в группе сравнения — 28,2% [24].

**Статины.** В университетской клинике Лоренска (Норвегия) в среднем в течение 2 лет наблюдали 854 больных и установили, что отношение летальности среди больных, принимавших и не принимавших статины, составляла 0,58, а при поправке на возраст — 0,66. Влияние сопутствующих заболеваний было исключено. Применение статинов улучшало выживаемость после обострений ХОБЛ вне зависимости от сопутствующей ИБС, а комбинация статинов с ИГКС еще более улучшала прогноз [37].

**N-ацетилцистеин.** С.Н.Авдеев провел анализ литературы эффективности применения N-ацетилцистеина при ХОБЛ в течение от 6 мес до 3 лет. Препарат достоверно снижал частоту обострений ХОБЛ, если пациенты ранее не применяли ИГКС. Более высокие дозы (до 1800 мг/сут) оказались более эффективны, чем стандартные (до 600 мг/сут) [1].

**Оперативное лечение.** Как сообщали ученые из США, в Национальном исследовании лечения эмфиземы (National Emphysema Treatment Trial) была определена подгруппа больных, у которой оперативное уменьшение объема легких улучшало выживаемость и ФВД в течение 2 лет. В очередной статье они представили результаты, дополняющие эти сведения: медиана наблюдений стала 4,3 года против 2,4 года. Под наблюдением находились 1218 больных. При сравнительном анализе было показано, что оперативное уменьшение объема легких в сравнении с медикаментозным лечением давало более выраженное улучшение переносимости физической нагрузки в течение 3 лет и состояния КЖ (согласно SGRQ) в течение 4 лет. Оперативное уменьшение объема легких было особенно эффективно у больных с преобладанием верхнедолевой локализации эмфиземы и низкой толерантностью к физической нагрузке [27]. Хирургическая редукция объема легочной ткани через 6 мес после операции приводила к увеличению ОФВ<sub>1</sub> на 200 мл, снижала частоту обострений ХОБЛ и увеличивала время до первого обострения [44].

Таким образом, исследования, в которых больных ХОБЛ наблюдали в течение 2—5 лет, показали реальную возможность модификации течения заболевания, однако достигнутые позитивные изменения ограничивались первыми 3 годами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С.Н. Влияние длительного приема N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ / С.Н. Авдеев // Атмосфера: пульмонология и аллергология.—2007.—№ 1(24).—С. 12—14.
2. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы / О.С. Васильева // Пульмонология.—2007.—№ 6.—С.5—11.
3. Кароли, Н.А. Предикторы риска смерти пациентов с ХОБЛ (по результатам проспективного динамического наблюдения) / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология.—2007.—№ 3.—С.77—80.
4. Рыжова, И.Г. Спирива (тиотропия бромид) — эффективный препарат для лечения больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких / И.Г. Рыжова, Г.И. Фоменкова // Терапевт. архив.—2006.—Т. 78, № 3.—С.61—63.
5. Синопальников, А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология.—2007.—№ 6.—С.78—84.
6. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология.—2007.—№ 2.—С.5—9.
7. Шмелев, Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев.—М., 2003.—112 с.
8. Anthonisen, N.R. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, E.C. Wright, J.E. Hodgkin // Am. Rev. Respir. Dis.—1986.—Vol. 133, № 1.—P.14—20.
9. Burge, P.S. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial / P.S. Burge, P.M. Calverley, P.W. Jones [et al.] // B. M. J.—2000.—Vol. 320, № 7245.—P.1297—1303.
10. Bustamante-Fermosel, A. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: the burden of clinical features / A. Bustamante-Fermosel, J.M. De Miguel-Yanes, M. Duffort-Falcó, J. Muñoz // Am. J. Emerg. Med.—2007.—Vol. 25, № 5.—P.515—522.
11. Calverley, P.M. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease / P.M. Calverley, J.A. Anderson, B. Celli [et al.] // N. Engl. J. Med.—2007.—Vol. 356, № 8.—P.775—789.
12. Casanova, C. The 6-min walking distance: the long-term follow up in patients with COPD / C. Casanova, C.G. Cote, J.M. Marin [et al.] // Europ. Resp. J.—2007.—Vol.29, № 3.—P.535—540.
13. Donaldson, G.C. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, A. Bhowmik, J.A. Wedzicha // Thorax.—2002.—Vol. 57, № 10.—P.847—852.
14. Donaldson, G.C. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, I.S. Patel [et al.] // Chest.—2005.—Vol. 128, № 4.—P.1995—2004.
15. Feinlieb, M. Trends in COPD morbidity and mortality in the United States / M. Feinlieb, N.M. Rosenberg, J.G. Collins [et al.] // Amer. Rev. Respir. Dis.—1989.—Vol. 140.—P.9—18.
16. Geijer, R.M. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male smokers aged 40—65 years: 5-year follow up / R.M. Geijer, A.P. Sachs, T.J. Verheij [et al.] // Br. J. Gen. Pract.—2006.—Vol. 56, № 530.—P.656—661.
17. Halbert, R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano [et al.] // Eur. Respir. J.—2006.—Vol. 28, № 3.—P.523—532.
18. Hilleman, D.E. Pharmacoeconomic evaluation of COPD / D.E. Hilleman, N. Dewan, M. Malesker [et al.] // Chest.—2000.—Vol. 118, № 5.—P.1278—1285.
19. Hoogendoorn, M. A dynamic population model of disease progression in COPD / M. Hoogendoorn, M.P. Rutten van Molken, R.T. Hoogenveen [et al.] // Eur. Respir. J.—2005.—Vol. 26, № 2.—P.223—233.
20. Lofdahl, C.G. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD / C.G. Lofdahl, D.S. Postma, N.B. Pride [et al.] // Eur. Respir. J.—2007.—Vol. 29, № 6.—P.1115—1119.
21. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.—2000.—Vol. 343, № 26.—P.1902—1909.
22. Makris, D. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers / D. Makris,

- J. Moschandreass, A. Damianaki [et al.] // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 6.—P.1305—1312.
23. *Man, S.F.* Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a clinical benefit? / S.F. Man, D.D. Sin // *Drugs.*—2005.—Vol.65, № 5.—P.579—591.
  24. *Mapel, D.W.* Survival of COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists / D.W. Mapel, J.S. Hurley, D. Roblin [et al.] // *Respir. Med.*—2006.—Vol. 100, № 4.—P.595—609.
  25. *Miravittles, M.* Development of a large international survey of COPD through the internet. The EPOCA Project / M. Miravittles, A.Anzueto, C.Murio [et al.] // *Europ.Resp.J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. P3939.
  26. *Miravittles, M.* Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study / M. Miravittles, M. Ferrer, A. Pont [et al.] // *Thorax.*—2004.—Vol.59, № 5.—P.387—395.
  27. *Naunheim, K.S.* Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group / K.S.Naunheim, D.E. Wood, Z. Mohsenifar [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.*—2006.—Vol. 82, № 2.—P.431—443.
  28. *Oga, T.* Longitudinal deteriorations in patients with COPD / T. Oga, K.Nishimura, M.Tsukino // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 1.—P.146—153.
  29. *Parr, D.G.* Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study / D.G. Parr, A.J. White, D.L. Bayley [et al.] // *Respir. Res.*—2006.—Vol. 7, № 1.—P.136—148.
  30. *Pierson, D.J.* Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources / D.J. Pierson // *Respir. Care.*—2006.—Vol. 51, № 3.—P.277—288.
  31. *Pothirat, C.* Clinical characteristics, management in real world practice and long-term survival among COPD patients of Northern Thailand COPD club members / C. Pothirat, N. Phetsuk, A. Deesomchok [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.*—2007.—Vol. 90, № 4.—P.653—662.
  32. *Reyes, N.* Predictor factors of mortality in COPD patients / N. Reyes, M. Merino, I. Alfageme [et al.] // *Europ.Resp. J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. E4672.
  33. *Seemungal, T.* Investigating new standards for prophylaxis in reduction of exacerbations—the INSPIRE study methodology / T. Seemungal, R. Stockley, P. Calverley [et al.] // *COPD.*—2007.—Vol. 4, № 3.—P.177—183.
  34. *Sin, D.D.* Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G.Agusti // *Eur. Respir. J.*—2006.—Vol. 28, № 6.—P.1245—1257.
  35. *Soler-Cataluña, J.J.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J.J. Soler-Cataluña, M.A. Martínez-García, P. Román Sánchez [et al.] // *Thorax.*—2005.—Vol. 60, № 11.—P.925—931.
  36. *Soriano, J.B.* A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B. Soriano, D.D. Sin, X. Zhang [et al.] // *Chest.*—2007.—Vol. 131, № 3.—P.682—689.
  37. *Soyseth, V.* Statine use is associated with reduced mortality in COPD / V. Soyseth, P.H. Brekke, P. Smith, T. Omland // *Eur. Respir. J.*—2007.—Vol. 29, № 2.—P.279—283.
  38. *Spencer, S.* Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S. Spencer, P.M. Calverley, P. Sherwood-Burge, P.W. Jones // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2001.—Vol. 163, № 1.—P.122—128.
  39. *Stratelis, G.* The impact of repeated spirometry and smoking cessation advice on smokers with mild COPD / G. Stratelis, S. Molstad, P. Jakobsson, O. Zetterstrom // *Scand. J. Prim. Health. Care.*—2006.—Vol. 24, № 3.—P.133—139.
  40. *Sutherland, E.R.* Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / E.R. Sutherland, H. Allmers, N.T. Ayas [et al.] // *Thorax.*—2003.—Vol. 58, № 11.—P.937—941.
  41. *Takigawa, N.* Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients / N. Takigawa, E.R. Sutherland, H. Allmers, N.T. Ayas [et al.] // *Respir. Med.*—2007.—Vol. 101, № 3.—P.561—567.
  42. *Vestbo, J.* Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / J. Vestbo, T. Sorensen, P. Lange [et al.] // *Lancet.*—1999.—Vol. 353, № 9167.—P.1819—1823.
  43. *Vollmer, W.M.* Impact of regular inhaled corticosteroid use on chronic obstructive pulmonary disease outcomes / W.M. Vollmer, D. Peters, B. Crane [et al.] // *COPD.*—2007.—Vol. 4, № 2.—P.135—142.
  44. *Washko, G.R.* The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / G.R. Washko, V.S. Fan, S.D. Ramsey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2008.—Vol. 177, № 2.—P.164—169.
  45. *Watson, L.* Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscope study / L. Watson, J.M. Vonk, C.G. Lofdahl [et al.] // *Respir. Med.*—2006.—Vol. 100, № 4.—P.746—753.
  46. *Wedzicha, J.A.* INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide / J.A. Wedzicha, P.M. Calverley, T.A. Seemungal [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2008.—Vol. 177, № 1.—P.19—26.
  47. *Wilkinson, T.M.* Respiratory syncytial virus, airway inflammation and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.M. Wilkinson, G.C. Donaldson, S.L. Jonston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2006.—Vol. 173, № 8.—P.871—876.
  48. *Wilson, L.* Direct medical costs of chronic obstructive pulmonary disease: chronic bronchitis and emphysema / L. Wilson, E.B. Devine, K. So // *Respir. Med.*—2000.—Vol. 94, № 3.—P.204—213.
  49. *Yarkin, T.* Short- and long-term mortality of COPD patients treated in the respiratory intensive care unit for acute respiratory failure / T. Yarkin, D. Demiryontar, Z. Karakurt [et al.] // *Europ. Resp. J.*—2006.—Vol. 28, suppl. 50.—Ref. P2624.
  50. *Zagdanska, R.* FEV1 after three years of observation in patients with bronchial asthma and patients with chronic obstructive pulmonary disease / R. Zagdanska, I. Grzelewska-Rzymowska // *Pneumonol. Alergol. Pol.*—2005.—Vol. 73, № 2.—P.142—147.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

**С.Р.Абдулхаков<sup>1</sup>, Р.А.Абдулхаков<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра общей врачебной практики, <sup>2</sup> кафедра госпитальной терапии  
ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», Казань

**Реферат.** В статье рассмотрены классификация, клиническая картина, подходы к диагностике и современные стандарты лечения неспецифического язвенного колита, основанные на международных и российских рекомендациях. Приведены критерии оценки степени тяжести неспецифического язвенного колита по Truelove/Witts и шкале Мейо, рекомендуемые в зависимости от степени тяжести дозы препаратов 5-АСК и глюкокортикостероидов; показания к хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** неспецифический язвенный колит, оценка активности и степени тяжести, лечение.

## NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS: UP-TO-DATE APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**S.R. Abdoukhakov<sup>1</sup>, R.A. Abdoukhakov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of General Medical Practice, <sup>2</sup> Department of Hospital Therapy,  
Kazan State Medical University, Kazan

**Abstract.** The article deals with classification, clinic, approaches to diagnostics and modern standards of non-specific ulcerative colitis treatment, based on international and Russian recommendations. Criteria of assessment of severity stages of non-specific ulcerative colitis according to Truelove/Witts and Mayo score; 5-ASA and corticosteroids recommended doses depending on severity stages; and indications for surgical treatment are presented.

**Key words:** non-specific ulcerative colitis, assessment of activity and severity, treatment.

**Н**еспецифический язвенный колит (НЯК) — хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, характеризующееся язвенно-деструктивными изменениями ее слизистой оболочки.

Распространенность в мире — 50—230 случаев на 100 тыс. населения. Эпидемиология НЯК в целом по России неизвестна; распространенность в Московской области составляет 22,3 случая на 100 тыс. населения. Ежегодный прирост больных НЯК в мире — 5—20 случаев на 100 тыс. населения. Эпидемиологические исследования в США показали, что у белого населения НЯК встречается в 3—5 раз чаще, чем у афроамериканцев, а у евреев — в 3,5 раза чаще, чем у лиц нееврейской национальности. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но основной пик заболеваемости приходится на 20—40 лет. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. У курящих НЯК встречается в 2 раза реже, чем у некурящих. Смертность от воспалительных заболеваний кишечника, в том числе от НЯК, составляет в мире 6 случаев на 1 млн населения, в России — 17 случаев на 1 млн населения. В России в большинстве случаев диагноз ставится через несколько лет от момента появления первых клинических симптомов заболевания.

### Классификация

I. По клиническому течению:

- Острая форма.
- Фульминантная (молниеносная) форма.
- Хроническая форма.
- Рецидивирующая (эпизоды обострения длительно-стью 4—12 нед сменяются периодами ремиссии).

• Непрерывная (клинические симптомы сохраняются более 6 мес).

II. По локализации:

- Дистальный колит (проктит, проктосигмоидит).
- Левосторонний колит (до уровня середины поперечно-ободочной кишки).
- Тотальный колит (в ряде случаев с ретроградным илеитом).

III. По тяжести клинических проявлений (активность заболевания):

- Легкая форма.
- Среднетяжелая форма.
- Тяжелая форма.

IV. По ответу на стероидную терапию<sup>1</sup>:

- Стероидозависимость.
- Стероидорезистентность.

Тяжесть обострения НЯК оценивается по критериям Truelove и Witts (1955), дополненных М.Х. Левитаном (табл. 1).

Кроме этого, может быть использована система оценки степени тяжести клиники Мейо (индекс Мейо).

Индекс Мейо = частота стула + наличие ректальных кровотечений + данные эндоскопического исследования + общее заключение врача

### Частота стула:

0 — нормальная для данного пациента частота стула;

<sup>1</sup> Важно для решения вопроса о необходимости добавления иммуносупрессоров, биологических агентов или хирургическом лечении.

Оценка тяжести НЯК

Признаки	Легкая	Средняя	Тяжелая
Частота стула	< 4 раз в сут	≥ 4 раз в сут	≥ 6 раз в сут
Ректальное кровотечение	Незначительное	Выраженное	Резко выражено
Температура	Нормальная	≤ 37,8°C	> 37,8°C в течение 2 дней из 4
Частота пульса	Нормальная	≤ 90 в мин	> 90 в мин
Гемоглобин, г/л	Более 111	105—111	Менее 105
СОЭ, мм/ч	Менее 20	20—30	Более 30

1 — частота стула превышает обычную на 1—2 в сут;

2 — частота стула превышает обычную на 3—4 в сут;

3 — частота стула превышает обычную на 5 и более в сут.

#### **Ректальное кровотечение:**

0 — без видимой крови;

1 — следы крови в менее чем половине дефекаций;

2 — видимая кровь в стуле в большинстве дефекаций;

3 — преимущественное выделение крови.

#### **Эндоскопическая картина:**

0 — нормальная слизистая оболочка (ремиссия);

1 — легкая степень (гиперемия, смазанный сосудистый рисунок, зернистость слизистой оболочки);

2 — средняя степень (выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, эрозии слизистой оболочки);

3 — тяжелая степень (изъязвления, спонтанная кровоточивость).

**Общая клиническая характеристика** (базируется на заключении врача по трем критериям: ежедневные сообщения пациента об ощущениях в области живота, общее самочувствие пациента и характеристика объективного статуса больного):

0 — норма (ремиссия);

1 — легкая форма;

2 — среднетяжелая форма;

3 — тяжелая форма.

#### **Интерпретация индекса Мейо:**

0—2 — ремиссия/минимальная активность заболевания;

3—5 — легкая форма НЯК;

6—10 — среднетяжелая форма НЯК;

11—12 — тяжелая форма НЯК.

**Этиология и патогенез.** Этиология НЯК до конца не известна. В патогенезе заболевания предполагается значение изменений иммунологической реактивности, дисбиотических сдвигов, аллергических реакций, генетических факторов, нервно-психических нарушений.

Существует генетическая предрасположенность к НЯК (семейные случаи язвенного колита) и связь НЯК с антигенами комплекса гистосовместимости HLA. Среди ближайших родственников НЯК встречается в 15 раз чаще, чем в общей популяции.

**Патологическая анатомия.** Морфологически определяется воспаление различных отделов толстой кишки. Слизистая оболочка гиперемирована, отечна, изъязвлена; язвы округлой формы, различных размеров. Микроскопические изменения характеризуются инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки плазматическими клетками, зоинофилами, лимфоцитами, тучными клетками и нейтрофилами.

**Клиническая картина.** В клинической картине выделяют три ведущих синдрома, связанных с поражением кишки: нарушения стула, геморрагический и болевой синдромы (табл. 2). Начало заболевания может быть острым или постепенным.

- Основной признак — многократный (в тяжелых случаях до 20 раз в сут) водянистый стул с примесью крови, гноя и слизи в сочетании с тенезмами и ложными позывами на дефекацию. Часто при позыве на дефекацию выделяется только кровянистая слизь. Диарея наиболее выражена при поражении правой половины толстого кишечника, где происходит всасывание воды и электролитов. В случае распространения воспалительного процесса в проксимальном направлении на большую часть толстой кишки заболевание сопровождается значительным кровотечением. В начальном периоде заболевания, протекающего в форме проктосигмоидита, может встречаться запор, в основном из-за спазма сигмовидной кишки. В период ремиссии диарея может полностью прекратиться.

- Боли в животе — обычно ноющие, реже — схваткообразные. Локализация болей зависит от протяженности патологического процесса. Чаще всего это область сигмовидной, ободочной и прямой кишки, реже — околопупочная или правая подвздошная области. Типично усиление боли перед дефекацией и ослабление после опорожнения кишечника. У многих больных интенсивность болей нарастает через 30—90 мин после еды. По мере развития заболевания теряется связь между приемами пищи и болями в животе (т.е. угасает гастроколитический рефлекс, при котором вслед за приемом пищи возникает усиленная перистальтика кишечника).

- Тенезмы — ложные позывы с выделением крови, слизи и гноя («ректальный плевкок») практически без каловых масс; являются признаком высокой активности воспалительного процесса в прямой кишке.

- Запор (обычно сочетается с тенезмами) обусловлен спастическим сокращением сегмента кишки выше поражения, характерен для ограниченных дистальных форм НЯК.

- Позже присоединяются общие симптомы: анорексия, тошнота и рвота, слабость, снижение массы тела, лихорадка, анемия.

- Фульминантная форма почти всегда характеризуется тотальным поражением толстой кишки, развитием осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация), в большинстве случаев требует срочного хирургического вмешательства. Заболевание начинается остро, в течение 1—2 дней разворачивается выраженная клиническая картина с частотой кровянистого стула более 10 раз в сут, снижением уровня гемоглобина менее 60 г/л, повышением СОЭ более 30 мм/ч.

Таблица 2

**Частота кишечных симптомов в начале заболевания и через год от начала болезни (по M. Roth, V. Bernhardt, 2006)**

Симптомы	В начале болезни, %	Через 1 год, %
Кишечные кровотечения	80	100
Диарея	52	85
Абдоминальная боль	47	35
Анальные трещины	4	4
Анальные свищи	0	0

• Внекишечные проявления выявляются у 10—20% больных НЯК, чаще — при тотальном поражении толстой кишки (табл. 3).

• Узловатая эритема и гангренозная пиодермия обусловлены наличием циркулирующих иммунных комплексов, бактериальных антигенов и криопротеинов.

• Афтозный стоматит наблюдается у 10% пациентов с НЯК, афты исчезают по мере снижения активности основного заболевания.

• Поражение глаз — эписклерит, увеит, конъюнктивит, кератит, ретробульбарный неврит, хориоидит — встречается в 5—8% случаев.

• Воспалительные поражения суставов (сакроилеит, артриты, анкилозирующий спондилит) могут сочетаться с колитом или возникать до появления основной симптоматики.

• Костные проявления: остеопороз, остеомалация, ишемический и асептический некроз относятся к осложнениям терапии кортикостероидами.

Все внекишечные проявления, за исключением анкилозирующего спондилита и гепатобилиарных заболеваний, исчезают после колопроктэктомии.

**Осложнения НЯК:** токсическая дилатация толстой кишки, перфорация, профузное кровотечение, стриктуры, малигнизация, сепсис, тромбозы и тромбозмболии.

**Токсическая дилатация толстой кишки** — острое расширение толстой кишки преимущественно нисходящего и поперечного отделов с повышением давления в ее просвете. Клинически характеризуется резким и прогрессирующим ухудшением состояния больного: гипертермией, быстро нарастающей слабостью, болью в животе, частым жидким стулом с обильным выделением крови, гноя, тахикардией, артериальной гипотонией, вздутием живота и ослаблением/отсутствием кишечных шумов при аускультации. На фоне стероидной терапии клиническая симптоматика может быть стертой. Диагноз подтверждается при

обзорной рентгенографии органов брюшной полости. В зависимости от диаметра толстой кишки выделяют 3 степени токсической дилатации:

I степень — диаметр кишки менее 8 см;

II степень — диаметр кишки 8—14 см;

III степень — диаметр кишки более 14 см.

**Перфорация** обычно развивается на фоне токсической дилатации толстой кишки и диагностируется по наличию свободного газа в брюшной полости при рентгенологическом исследовании. Характерные симптомы — боли в животе, вздутие, пальпаторная болезненность, симптомы раздражения брюшины — могут быть стерты на фоне приема стероидных препаратов.

**Тромбозы и тромбозмболии** являются проявлением высокой активности воспалительного процесса и развиваются на фоне гиперкоагуляции. Чаще всего наблюдаются тромбозы поверхностных или глубоких вен голени или илюофеморальный тромбоз. Наличие рецидивирующих тромбозмболий служит показанием для колэктомии.

**Диагностика**

• Эндоскопическое исследование (колоноскопия) с биопсией — основной метод, позволяющий подтвердить диагноз, оценить степень активности воспалительного процесса, установить протяженность процесса, контролировать эффективность лечения. Для НЯК характерны отсутствие сосудистого рисунка, зернистость, гиперемия и отек слизистой оболочки, наличие контактной кровоточивости и/или эрозий и язв. Гистологическое исследование биоптатов проводится с целью подтверждения диагноза: выявляются признаки неспецифического иммунного воспаления, которые, однако, не являются патогномоничными для НЯК.

• В фазе ремиссии эндоскопические изменения могут полностью отсутствовать.

• При тяжелом обострении проведение колоноскопии не всегда возможно из-за опасности развития осложнений.

• При проведении эндоскопического обследования оценивается активность воспалительного процесса при НЯК (табл. 4, рис. 1).

• Рентгенологическое исследование (ирригоскопия, ирригография) позволяет установить протяженность процесса по характерным признакам: сглаженность или отсутствия гаустр (симптом «водопроводной трубы»), укорочение толстой кишки; возможно выявление депо бария, соответствующих язвенным дефектам, псевдополипов, стриктур (рис. 2).

Таблица 3

Симптомы	Частота 5—20%	Частота ниже 5%
Связанные с активностью воспалительного процесса в кишечнике	Афтозный стоматит. Узловатая эритема. Артриты. Поражения глаз. Тромбозы, тромбозмболии	Гангренозная пиодермия
Не связанные с активностью воспалительного процесса в кишечнике	Сакроилеит. Псориаз	Анкилозирующий спондилоартрит. Ревматоидный артрит. Склерозирующий холангит. Холангиогенная карцинома. Амилоидоз
Последствия мальабсорбции, воспаления и др.	Стеатогепатит. Остеопороз. Анемия. Желчнокаменная болезнь	

Активность НЯК по данным эндоскопического исследования

Признак	Активность		
	минимальная (I степень)	умеренная (II степень)	высокая (III степень)
Гиперемия	Диффузная	Диффузная	Диффузная
Зернистость	Нет	Есть	Выражена
Отек	Есть	—	—
Сосудистый рисунок	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует
Кровоточивость	Петехиальные геморрагии	Контактная, умеренно выражена	Спонтанная, выражена
Эрозии	Единичные	Множественные	Множественные с изъязвлениями
Язвы	Нет	Единичные	Множественные
Фибрин	Нет	Есть	Обильный
Гной (в просвете и на стенках)	Нет	Нет или в незначительном количестве	Много

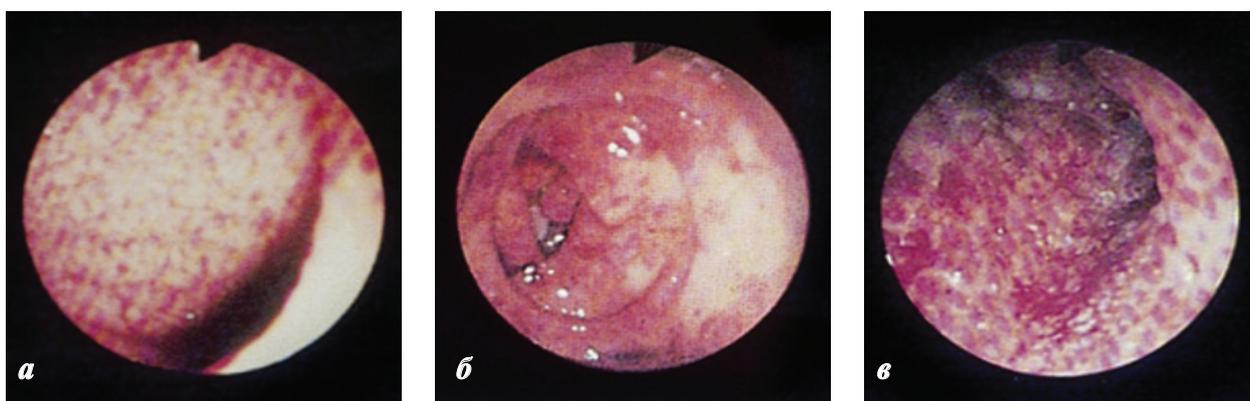


Рис. 1. Эндоскопическая картина при НЯК (а — минимальная, б — умеренная, в — высокая активность)

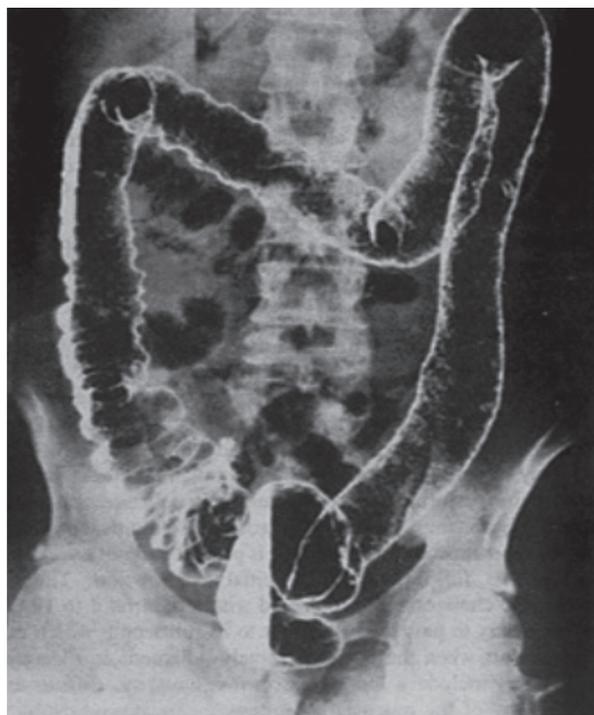


Рис. 2. Рентгенологическая картина при НЯК (симптом «водопроводной трубы»)

- Бактериологическое исследование кала проводится с целью исключения инфекционных колитов.

- Лабораторные методы исследования имеют значение для установления тяжести НЯК. Кроме этого, при длительном течении заболевания вследствие диареи развиваются гипонатриемия, гипохлоремия, гипоальбуминемия, прогрессирует уменьшение массы тела; часто наблюдается анемия. Для тяжелых форм заболевания характерно повышение СОЭ, наличие лейкоцитоза.

#### **Дифференциальная диагностика**

Неспецифический язвенный колит дифференцируют в первую очередь с инфекционными поражениями кишечника, ишемическим колитом, болезнью Крона.

- При дифференциальной диагностике с инфекционной патологией первостепенное значение имеет микробиологическое исследование кала.

- Ишемический колит. Характерен пожилой возраст больных, типичные рентгенологические признаки (симптом «пальцевых вдавлений», псевдодивертикулы), обнаружение гемосидеринсодержащих макрофагов при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки.

- Наибольшие трудности могут возникнуть при разграничении неспецифического язвенного колита и болезни Крона (гранулематозного колита) с локализацией в толстой кишке (табл. 5).

Дифференциальная диагностика язвенного колита и болезни Крона

Признаки	НЯК	Болезнь Крона
<i>Клинические:</i> Кровянистая диарея	90—100%	50%
Опухолевидные образования в брюшной полости	Очень редко	Часто
Перианальная локализация	Не бывает	30—50%
<i>Колоноскопия:</i> Наличие проктита	100%	50%
<i>Гистология:</i> Распространение	Слизистая оболочка	Трансмуральное
Клеточные инфильтраты	Полиморфноядерные	Лимфоцитарные
Железы	Нарушены	Нормальные
Уменьшение бокаловидных клеток	Часто при активности процесса	Отсутствует
Гранулемы	Отсутствуют	Имеют диагностическое значение
<i>Рентгенологические:</i> Распространение	Выражено	Локализовано
Симметрия	Имеется	Отсутствует
Язвы	Поверхностные	Глубокие
Стриктуры	Очень редко	Часто
Свищи	Никогда	Часто

### Лечение. Диета

Назначаются различные варианты диеты, замедляющей кишечный транзит (4, 4а, 4б), богатой белком, с ограничением жиров.

Целями лечения НЯК являются индукция и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, улучшение качества жизни больного, предотвращение возникновения рецидивов и профилактика развития осложнений.

### Медикаментозная терапия

В настоящее время в распоряжении врача имеется достаточно большой арсенал лекарственных средств, эффективных в лечении больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Выбор лекарственных средств и метода лечения зависит от следующих характеристик заболевания у конкретного больного:

1. Распространенность (локализация) патологического процесса в кишечнике.
2. Степень тяжести обострения (легкая, средняя, тяжелая), которая не всегда коррелирует с распространенностью воспалительного процесса. Определение тяжести заболевания необходимо, в первую очередь, для решения вопроса о необходимости госпитализации пациента и назначения гормональной терапии.
3. Эффективность использованных ранее лекарственных средств (при предыдущем обострении и до начала назначаемой терапии).
4. Наличие осложнений.

Базисными в лечении НЯК являются две группы препаратов:

- Препараты 5-аминосалициловой кислоты (сульфасалазин, месалазин).
- Глюкокортикостероиды (ГКС).

### Препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)

До появления месалазина препаратом выбора в лечении больных НЯК был сульфасалазин, введенный в клиническую практику в начале 40-х гг. После попадания в толстый кишечник около 75% сульфасалазина под действием бактериальных азоредуктаз подвергается расщеплению на два компонента — 5-аминосалициловую кислоту и сульфонамидный компонент сульфапиридин. В конце 70-х — начале

80-х гг. было доказано, что сульфапиридин не обладает собственной противовоспалительной активностью. Большая часть побочных эффектов при приеме сульфасалазина связана именно с системным действием сульфапиридина и наблюдаются они чаще всего у лиц с генетически детерминированным «медленным» ацелированием в печени сульфапиридина в N-ацетилсульфапиридин. Частота побочных эффектов при применении сульфасалазина (тошнота, рвота, зуд, головокружение, головной боль, аллергические реакции и др.) достигает, по некоторым данным, 55%, составляя в среднем 20—25%. Эти эффекты часто оказываются дозозависимыми, поэтому рекомендуется прекращение приема сульфасалазина на 1—2 нед с последующим возобновлением приема препарата в дозе 0,125—0,25 г/день, постепенно повышая дозу на 0,125 г/нед до достижения поддерживающей дозы 2 г/сут. Серьезные побочные эффекты (агранулоцитоз, лейкопения, импотенция) при применении сульфасалазина наблюдаются у 12—15% пациентов. После того, как было установлено, что единственным активным противовоспалительным компонентом сульфасалазина является 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), дальнейшие перспективы в разработке эффективного препарата для лечения хронических воспалительных заболеваний кишечника были связаны именно с ней.

Препараты «чистой» 5-АСК представлены тремя группами фармакологических агентов. К первой из них относится месалазин (салофальк, пентаса, месакол), в котором 5-АСК заключена в различные по химическому составу оболочки, постепенно растворяющиеся в ЖКТ. В другом препарате 5-АСК — олсалазине — две молекулы 5-АСК соединены азосвязью, разрушение которой происходит под действием микроорганизмов толстого кишечника. Препараты третьей группы состоят из 5-АСК и инертного неадсорбируемого проводника; высвобождение 5-АСК также происходит под действием микрофлоры кишечника. Тем не менее, несмотря на существование целого ряда препаратов 5-АСК, основу медикаментозной терапии НЯК составляют препараты месалазина.

Что касается механизма действия препаратов 5-АСК, то большинство исследований посвящено изучению

влияния этих препаратов на метаболизм арахидоновой кислоты и подавление активности циклооксигеназы. Однако, учитывая, что нестероидные противовоспалительные препараты, в основе действия которых лежит ингибирование циклооксигеназы, не оказывают влияния на течение воспалительного процесса в кишечнике, этот механизм вряд ли можно считать ведущим. В то же время показано, что и сульфасалазин, и препараты «чистой» 5-АСК повышают местную концентрацию простагландинов, которые, как известно, оказывают цитопротективное действие. Среди других возможных механизмов действия отмечают влияние 5-АСК на продукцию иммуноглобулинов, интерферонов, провоспалительных цитокинов, подавление активности свободных радикалов кислорода, уменьшение повышенной клеточной проницаемости и др.

В настоящее время препараты месалазина выпускаются в виде 3 лекарственных форм: таблеток, свечей и микроклизм.

#### *Местное применение препаратов 5-АСК*

Местное лечение показано в случае дистального колита (проктит, проктосигмоидит или левосторонний колит) и в составе комбинированной терапии распространенных колитов (учитывая, что воспалительный процесс при НЯК всегда затрагивает дистальные отделы кишечника).

Плацебоконтролируемые клинические исследования показали высокую эффективность месалазина в форме клизм в дозе 1—4 г/сут и ректальных суппозиториях в дозе 0,5—1,5 г/сут в индуцировании ремиссии у пациентов с левосторонним колитом, проктосигмоидитом и проктитом при легкой и средней степени тяжести заболевания. Клинический эффект при ректальном способе введения лекарственных препаратов при лечении левосторонних поражений почти всегда выше, чем при пероральном приеме, максимальный эффект достигается при сочетанном применении пероральной и ректальной форм месалазина. Пена распределяется в прямой и сигмовидной кишке, свечи — только в прямой кишке. При введении 5-АСК в клизме 20—30% общей дозы всасывается и оказывает системное действие, большая часть препарата оказывает местное действие.

Салофальк в клизмах по 2 и 4 г (30 и 60 мл) применяется для лечения левосторонних форм язвенного колита. Клизмы, содержащие 2 г салофалька (30 мл), могут быть назначены при легких и среднетяжелых формах язвенного колита, особенно в тех случаях, когда поражение ограничено прямой и сигмовидной кишкой. Содержимое клизмы вводят ежедневно вечером перед сном [клизмы по 60 мл (4 г) можно применять в два приема: вторая порция клизмы при этом вводится после опорожнения кишечника от первой, либо — на следующий день утром].

При сравнении различных вариантов лечения дистального колита оказалось, что эффективность месалазина при ректальном введении сопоставима, а по некоторым данным даже выше по сравнению с кортикостероидами в клизмах и пероральным приемом месалазина. Метаанализ клинических исследований показал, что ректальное введение месалазина более эффективно в индуцировании ремиссии при левосторонних поражениях по сравнению с ректальным введением стероидов [14].

Интересно то, что применение клизм с 5-АСК дает достоверный терапевтический эффект даже при лечении больных, резистентных к предшествующему перораль-

ному лечению сульфасалазином, системными и местнодействующими кортикостероидами.

Что касается поддерживающей терапии местными формами месалазина, показано, что более частое назначение препаратов (свечи 2 раза в день или клизмы ежедневно) приводит к меньшей частоте рецидивирования по сравнению с более редким применением препаратов (свечи 1 раз в день или клизмы 1 раз в 2—3 дня) [11].

#### *Пероральный прием препаратов 5-АСК*

Плацебоконтролируемые исследования показали высокую эффективность месалазина в дозе 1,6—4,8 г/сут в индуцировании ремиссии у пациентов с НЯК легкой и средней тяжести. Результаты метаанализов подтверждают наличие дозозависимости при пероральном приеме месалазина [16, 17]. Эффективность месалазина в дозе 0,8—4,0 г/сут и сульфасалазина в дозе 4—6 г/сут приблизительно одинакова, однако при применении последнего наблюдается значительно большее число побочных эффектов. При легких и среднетяжелых формах средняя доза сульфасалазина составляет 4—6 г/сут, месалазина — 2—4 г/сут. После достижения эффекта рекомендуется постепенное снижение дозы препарата. Исследования показывают, что высокие дозы месалазина, применяемые в фазу обострения, в ряде случаев практически эквивалентны по эффективности глюкокортикоидам [11]. Однако высокие дозы препаратов 5-АСК рекомендуется использовать не более 8—12 нед.

Максимального эффекта терапии удастся достичь при комбинации пероральной и местной форм месалазина.

В случае длительного приема назначение месалазина предпочтительнее по сравнению с сульфасалазином ввиду меньшего количества побочных эффектов.

#### *Побочные эффекты при приеме месалазина*

Побочные эффекты встречаются достаточно редко. Описаны случаи токсического гепатита, панкреатита, перикардита, интерстициального нефрита. Вместе с тем наблюдения Napaueг и соавт. (1997) за пациентами, принимавшими месалазин в различных дозах до 7,2 г/сут на протяжении до 5,2 года, не выявили каких-либо нежелательных эффектов в отношении функции почек [10]. У небольшого количества пациентов описаны нежелательные явления в виде усиления диареи и болей в животе, которые принято связывать с гиперчувствительностью к 5-АСК [11].

#### *Применение месалазина у детей*

При обострении заболевания в зависимости от тяжести заболевания и возраста ребенка рекомендуемые дозы месалазина составляют 30—50 мг/кг веса в сутки на 3 приема. В случае воспаления, ограниченного левой половиной толстого кишечника, возможно применение лекарственных форм местного действия (свечи, клизмы). Для профилактики рецидивов в зависимости от возраста месалазин назначается в дозе 15—30 мг/кг веса в сутки на 2 приема. При весе ребенка свыше 40 кг назначается обычная взрослая доза месалазина. Официальных рекомендаций по лечению грудных детей и детей раннего возраста нет, что связано с недостаточным опытом применения месалазина в этой возрастной группе. Возраст до 2 лет считается противопоказанием к приему месалазина.

#### *Применение месалазина при беременности и кормлении грудью*

Беременность не является противопоказанием к применению месалазина. Более того, во многих работах

рекомендуется продолжение терапии НЯК без уменьшения дозы месалазина в период беременности [11]. Применение препаратов 5-АСК в период лактации также считается безопасным, поскольку лишь незначительное количество препарата проникает в молоко.

### **Глюкокортикостероиды**

Эффект глюкокортикостероидов (ГКС) может быть связан с системным (в/в, пероральное либо ректальное введение преднизолона, гидрокортизона) либо местным (несистемным) действием (ректальное или пероральное применение будесонида). Глюкокортикостероиды применяются при тяжелом течении НЯК или в случае неэффективности предшествующей терапии препаратами 5-АСК. Препаратами выбора являются преднизолон и его метилированные аналоги. Наиболее эффективной считается доза преднизолона 1 мг/кг в сут, однако в тяжелых случаях могут быть использованы более высокие (до 1,5—2 мг/кг в сут) дозы преднизолона в течение 5—7 дней с последующим снижением дозы до 1 мг/кг. В случае острой атаки НЯК эффективны короткие курсы (7 дней) в/в введения стероидов (преднизолон 240—360 мг/сут или гидрокортизон сукцинат 400—500 мг/сут). Снижение дозы гормональных препаратов начинают при достижении клинического улучшения (в среднем через 2—3 нед терапии).

### *Системное действие глюкокортикостероидов*

Учитывая, что в физиологических условиях уровень кортизола в плазме оказывается наиболее высоким в период с 6 до 8 ч утра, большую дозу глюкокортикостероидов рекомендуется принимать в утренние часы. Утренний пероральный прием в дозе 40 мг сопоставим по эффективности с 4-кратным приемом в течение дня отдельных доз по 10 мг. В случаях заболевания, рефрактерных к гормональной терапии, может оказаться эффективным разделение суточной дозы на более высокую утреннюю (2/3 суточной дозы) и более низкую вечернюю (1/3 суточной дозы). Пероральный прием преднизолона начинают с доз в 40—60 мг в сут (до достижения ремиссии, обычно от 2 нед до 1 мес) с постепенным снижением до 5 мг и последующей отменой на фоне терапии препаратами месалазина.

Гидрокортизон применяется ректально (в микроклизмах) или внутривенно. При язвенном проктите или проктосигмоидите эффективно назначение гидрокортизона в микроклизмах по 125 мг 1—2 раза в день. В тяжелых случаях используют парентеральное введение гидрокортизона в суточных дозах 300—500 мг.

Показаниями к в/в введению ГКС являются тяжелое течение НЯК и рефрактерность к пероральным ГКС, поскольку у пациентов с НЯК часто наблюдается нарушение всасывания и метаболизма перорально принимаемых ГКС. Так, например, у лиц с тяжелым НЯК отмечается меньший пик концентрации ГКС в плазме и более медленное ее снижение после однократного приема 40 мг преднизолона по сравнению со здоровыми добровольцами. Внутривенное же введение приводит к такому же уровню ГКС в плазме, как и у здоровых лиц. Внутривенное применение ГКС в течение 5 дней приводит к достижению клинической ремиссии у 55—60% больных с тяжелым обострением язвенного колита.

В случае, если парентеральное применение ГКС в течение 7—10 дней не приводит к достижению клинической ремиссии, рекомендуется ставить вопрос о целесообразности хирургического лечения.

В последнее время большое внимание уделяется глюкокортикостероидам нового поколения (флутиказона

пропионат, беклометазона дипропионат, будесонид), местная активность которых значительно выше, чем у метилпреднизолона. Кроме этого, в результате быстрого метаболизма при первом прохождении через печень выраженность их побочных эффектов, обусловленных системным действием, существенно ниже, чем у стандартно используемых в практике гормонов. Наиболее изученным среди них является будесонид. Так, сродство к ГКС-рецепторам у будесонида в 195 раз выше, чем у метилпреднизолона. Только 2% от принятой дозы препарата циркулирует в системном кровотоке, более 95% препарата связывается с тканями. В настоящее время будесонид рекомендован для включения в схемы лечения воспалительных заболеваний кишечника.

### *Пероральные глюкокортикостероиды с несистемным действием*

Сравнительные исследования использования будесонида 10 мг/сут и преднизолона 40 мг/сут показали их сопоставимую эффективность; разница в двух группах пациентов заключалась лишь в меньшем количестве побочных эффектов при приеме будесонида [13].

### *Местная терапия глюкокортикостероидами (системный эффект)*

Гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и другие стероидные препараты, введенные ректально в виде клизм или свечей, всасываются так же хорошо, как и препарат, принятый *per os*, и соответственно могут быть причиной всех побочных явлений, свойственных системным ГКС.

Небольшое количество исследований, в которых проводилось сравнение ректально вводимых препаратов 5-АСК с ректальным применением гидрокортизона 100—175 мг/сут или преднизолона 20—30 мг/сут, показали одинаковую клиническую эффективность этих вариантов терапии у пациентов с активным язвенным проктитом и проктосигмоидитом [11]. Однако проведенный метаанализ показал преимущество ректально вводимых препаратов месалазина перед ректальными стероидами в индуцировании ремиссии НЯК [14].

Эффективность местной глюкокортикостероидной терапии зависит от глубины проникновения препарата и от длительности нахождения его в просвете кишечника. В проведенных исследованиях было показано, что при введении ГКС в виде клизм препарат попадает в сигмовидную кишку и достигает дистальных отделов нисходящей ободочной кишки, а при благоприятных условиях — селезеночного угла. Глубина проникновения препарата зависит и от объема клизмы. Однако при использовании клизм большого объема пациенты зачастую оказываются не в состоянии удерживать их в течение длительного времени. Введение ГКС в виде ректальной пены способствует задержке препарата в кишечнике и дает возможность таким образом уменьшить дозу вводимого препарата.

Таким образом, короткие курсы ректально вводимых ГКС (преднизолон 20—40 мг/сут, гидрокортизон 100—250 мг/сут и др.) эффективны в лечении дистального язвенного колита любой тяжести, однако их не рекомендуется использовать непрерывно из-за возможности развития побочных явлений.

### *Ректальные глюкокортикостероиды (местное действие)*

В плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что ректальное (в виде клизм) введение будесонида в дозе 2—8 мг/сут приводит к клиническому улучшению у пациентов с легкой и средней степенью

тяжести и левосторонним поражением толстой кишки. Оказалось, что клизмы, содержащие 2 мг будесонида, оказывают такое же положительное влияние на клиническую и эндоскопическую картину заболевания, как и клизмы, содержащие 4 г 5-АСК [11, 12].

Побочные эффекты, связанные с приемом системно действующих ГКС, включают лунообразное лицо, акне, инфекционные осложнения, экхимозы, гипертензию, гирсутизм и др. Длительная терапия системными ГКС может оказаться причиной развития гипертензии у 20% лиц, стероидассоциированного остеопороза — у 50% пациентов, неврологических осложнений — у 3—5% пациентов. Частота возникновения сахарного диабета, требующего назначения гипогликемических препаратов, у лиц, длительно принимающих ГКС, в 2,23 раза выше, чем в среднем в популяции [11].

В зависимости от ответа на стероидную терапию выделяют следующие состояния: стероидорезистентность и стероидозависимость.

- Стероидорезистентность — отсутствие эффекта адекватной терапии, включающей преднизолон 0,75 мг/кг/сут в течение 4 нед, инфузионную терапию (эритромасса, белковые растворы и др.), при необходимости — антибиотики широкого спектра действия.

- Стероидозависимость: 1) невозможность снижения дозы стероидов менее 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение 3 мес от начала терапии ГКС без обострения заболевания; 2) наличие рецидива заболевания в течение 3 мес после отмены ГКС.

**Иммуносупрессоры** (азатиоприн, метатрексат, циклоспорин) при лечении НЯК являются препаратами резерва. Показанием для их назначения являются стероидозависимость и стероидорезистентность.

*Азатиоприн* используется при НЯК в виде монотерапии стероидорезистентных и стероидозависимых форм заболевания; в качестве противорецидивного лечения у больных с частыми обострениями на фоне поддерживающей терапии препаратами 5-АСК; в случае активизации воспаления при снижении дозы гормонов. Рекомендуемая доза азатиоприна — 2 мг/кг в сут (не более 150 мг). Терапевтический эффект — через 12 нед; длительность лечения — не менее 12 мес. При отсутствии побочных эффектов может применяться длительно в качестве поддерживающей терапии в минимальной дозе — 50 мг/сут.

*Метатрексат* используется при резистентных к стероидной терапии формах НЯК; назначается по 25 мг в/м 1 раз в нед в течение 2 нед, затем доза может быть снижена до 7,5—15 мг. Время ожидаемого лечебного эффекта — 3—4 нед, длительность активной фазы — 12—16 нед, длительность поддерживающей фазы — 12—16 нед (доза 7,5 мг в нед). В настоящее время применение метатрексата при НЯК рекомендуется только при отсутствии эффекта или невозможности назначения азатиоприна.

*Циклоспорин* эффективен при фульминантном течении и тяжелом обострении НЯК, вводится в/в в дозе 2—3 мг/кг в сут в течение 5—7 дней. Вызывает ремиссию у 50% стероидорезистентных пациентов.

Эффективность аминосалицилатов оценивают на 14—21-й день терапии, кортикостероидов — на 7—21-й день, азатиоприна — через 2—3 мес.

**Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника**

*Инфликсимаб (ремикеид)* — антицитокиновый препарат биологического происхождения, который

представляет собой химерные человеческо-мышинные моноклональные антитела (Ig G) к провоспалительному цитокину — фактору некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ). Инфликсимаб состоит на 75% из человеческого и на 25% из мышинового протеина. Благодаря вариабельному «мышинному» фрагменту обеспечивается высокое сродство антител к ФНО- $\alpha$  и способность инфликсимаба нейтрализовать действие цитокина. «Человеческий» компонент антител обеспечивает низкую иммуногенность химерной молекулы.

ФНО- $\alpha$  существует в организме в растворимой форме, а также частично фиксирован на мембранах иммунокомпетентных клеток. В связи с этим существенным преимуществом инфликсимаба является его способность нейтрализовать обе формы ФНО- $\alpha$ .

Клиническая эффективность инфликсимаба связана с его противовоспалительным и иммуномодулирующим действием на слизистую оболочку кишечника; при этом, однако, не происходит подавления системного иммунного ответа. После внутривенного введения инфликсимаб длительное время циркулирует в крови, что позволяет вводить его один раз в 4—8 нед. Известно, что у больных НЯК обнаруживаются повышенные концентрации ФНО- $\alpha$  в сыворотке, которые снижаются во время ремиссии заболевания [15].

Показанием для назначения инфликсимаба при НЯК (с 2006 г.) являются среднетяжелые и тяжелые формы заболевания (индекс Мейо — от 6 до 12) при неэффективности, непереносимости стандартной терапии или наличии противопоказаний к ее проведению. Инфликсимаб (ремикеид) при НЯК рекомендуется вводить каждые 8 нед после индукционной терапии (индукционная схема — 0, 2, 6 нед).

**Поддерживающая терапия и поддержание ремиссии**

Частота рецидивов язвенного колита после прекращения пероральной терапии или местного лечения сульфасалазином или препаратами «чистой» 5-АСК достигает 74% в течение года. Еще выше частота рецидивирования после прекращения местного лечения у больных дистальным колитом.

Достоверно показано, что глюкокортикоиды не предотвращают рецидивирование язвенного колита. Эффективность препаратов 5-АСК в профилактике рецидивов считается однозначно доказанной, причем дозы в диапазоне от 0,75 до 4 г в сут одинаково эффективны в отношении поддержания ремиссии. В настоящее время больным НЯК рекомендуется проводить длительную поддерживающую терапию по возможности более низкими дозами сульфасалазина (2 г/сут) или месалазина (1—1,5 г/сут). Применение месалазина в качестве поддерживающей терапии предпочтительнее в связи с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с сульфасалазином. Клизмы и препараты внутрь могут одинаково успешно использоваться для продления ремиссии; в случае дистального поражения можно ограничиться препаратами 5-АСК для местного применения. Например, для профилактики рецидивов язвенного колита, ограниченного поражением прямой кишки, обычно достаточным оказывается применение свечей салофалька по 250 мг 3 раза в день.

Длительный прием (до 2 лет) поддерживающей дозы месалазина, как правило, обеспечивает поддержание стойкой ремиссии; напротив, у больных с сохраняющейся в течение года ремиссией на фоне приема препарата при переводе на плацебо рецидивы наблюдаются в 55%

случаев в течение последующих 6 мес. При продолжении поддерживающей терапии частота рецидивов за тот же период составляет всего 12%. Кроме того, регулярный прием месалазина снижает риск развития колоректальной карциномы, которая встречается достоверно чаще при язвенном колите и болезни Крона. На фоне длительного применения месалазина частота развития карцином становится сопоставимой со средними показателями в популяции. Именно поэтому вопрос о прекращении через 1—2 года поддерживающей терапии при отсутствии рецидивов должен решаться в каждом случае индивидуально.

Т а б л и ц а 6

**Дозы лекарственных препаратов, рекомендуемые при лечении неспецифического язвенного колита**

Лекарственный препарат	Доза
<i>Обострение заболевания</i>	
Глюкокортикостероиды	60 мг → 30 мг → 10 мг*
Сульфасалазин	3—4 г/сут
5-АСК	2—4 г/сут
5-АСК в клизмах	1—2 г/сут
5-АСК в свечах	500 мг 2 раза в сут
<i>Профилактика рецидивов</i>	
Сульфасалазин	2 г/сут
5-АСК	1,5 г/сут
5-АСК в клизмах	1 г/сут

\* Рекомендуется снижение дозы преднизолона на 10 мг/нед до дозы 30 мг, а затем еженедельное снижение на 5 мг до дозы 10 мг/день и т.д., причем дозу 20 мг/день рекомендуется принимать в течение месяца. После достижения ремиссии ГКС следует отменить; отмена ГКС — на фоне приема месалазина.

Однозначного мнения по поводу целесообразности применения антидиарейных препаратов у пациентов с НЯК нет; некоторые авторы не рекомендуют их назначение в связи с возможностью развития токсической дилатации толстой кишки и незначительного терапевтического эффекта.

В рамках лечения НЯК проводится коррекция дисбиотических нарушений. К дополнительным методам лечения НЯК также относятся гипербарическая оксигенация (ГБО), плазмаферез, гемосорбция.

**Рекомендации Российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника по лечению НЯК**

**Дистальный НЯК**

*Легкая форма* — месалазин 1—2 г/сут ректально в виде свечей или клизм.

*Среднетяжелая форма* — месалазин ректально (2—4 г/сут в виде клизм или свечей) или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут) в виде клизм. При проктите показано введение стероидов в свечах.

При неэффективности местной терапии — комбинация аminosалицилатов (сульфасалазин, месалазин) 2—3 г/сут внутрь с ректальным их введением или кортикостероидами в виде клизм.

*Тяжелая форма* — преднизолон внутрь 0,5—1 мг/кг массы тела в сутки в сочетании с ректальным введением кортикостероидов (преднизолон — 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут).

**Левосторонний НЯК**

*Легкая форма* — аminosалицилаты (сульфасалазин 3—4 г/сут, месалазин 2—3 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г/сут ректально.

*Среднетяжелая форма* — аminosалицилаты (сульфасалазин 4—6 г/сут, месалазин — 3—4,8 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г/сут ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125—250 мг/сут) в виде клизм.

При отсутствии клинического эффекта — преднизолон 1 мг/кг массы тела в сутки внутрь в сочетании с ректальным введением кортикостероидов и месалазина (преднизолон — 20—30 мг/сут или гидрокортизон — 125—250 мг/сут, или месалазин — 2—4 г/сут).

*Тяжелая форма* — преднизолон 1—1,5 мг/кг массы тела в сутки в/в и месалазин 2—4 г/сут ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125—250 мг/сут) в виде клизм.

**Тотальный НЯК**

*Легкая форма* — аminosалицилаты (сульфасалазин 3—4 г/сут, месалазин — 2—3 г/сут) внутрь и месалазин 2—4 г ректально или кортикостероиды (преднизолон 20—30 мг/сут или гидрокортизон 125 мг/сут) в виде клизм.

*Среднетяжелая форма* — преднизолон 1—1,5 мг/кг массы тела в сутки.

*Тяжелая форма* — преднизолон в/в 160 мг/сут или метипред 500 мг или гидрокортизон в/м 500 мг/сут (по 125 мг 4 раза) 5—7 дней, далее преднизолон 1,5—2 мг/кг массы тела в сутки внутрь (но не более 100 мг в сут).

В случае неэффективности консервативной терапии проводится оперативное лечение.

**Показания к оперативному лечению**

- обоснованное клиническими признаками подозрение на перфорацию кишки;
- не поддающаяся целенаправленной комплексной терапии токсическая дилатация толстой кишки;
- редкие случаи профузного кишечного кровотечения;
- отсутствие эффекта адекватного консервативного лечения:
  - гормональная резистентность и гормональная зависимость;
  - неэффективность либо выраженные побочные эффекты при приеме иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин);
  - постоянная угроза развития осложнений гормональной терапии (остеопороз, стероидный диабет, артериальная гипертензия, инфекционные осложнения);
- развитие стойких стриктур с явлениями частичной непроходимости кишечника;
- рак на фоне хронического воспалительного процесса.

Наиболее предпочтительная операция — проктоколэктомия с сохранением естественного ануса.

**Прогноз**

Прогноз при НЯК определяется тяжестью самого заболевания, наличия осложнений, требующих хирургического вмешательства, а также высоким риском развития рака толстой кишки.

Риск малигнизации при НЯК определяется 4 основными факторами:

- длительность заболевания (более 8 лет при тотальном колите, более 15 лет при левостороннем колите);

- распространенность воспалительного процесса (тотальный колит) и тяжесть заболевания;
- возраст первого обострения (моложе 30 лет);
- сочетание с первичным склерозирующим холангитом.

#### Риск образования карциномы при НЯК

Продолжительность заболевания (вероятность развития карциномы)	10 лет 20 лет 30 лет	2% 9% 19%
Распространенность процесса (повышение риска по сравнению с популяцией)	Проктит Левосторонний колит Тотальный колит	×1,7 ×2,8 ×14,8

Рак при НЯК может развиваться в любом участке толстой кишки; в большинстве своем они одиночные и локализируются в дистальных отделах. Однако у 10—25% больных могут обнаруживаться одновременно две карциномы и более.

У неоперированных больных с панколитом через 20 лет в 12—15% случаев развивается карцинома толстой кишки. Гистологически карциномы на фоне НЯК чаще всего бывают представлены аденокарциномами.

При длительности заболевания НЯК 10 лет и более в случае левостороннего колита и 8 лет и более при тотальном поражении для профилактики рака толстой кишки рекомендуется ежегодное или 1 раз в 2 года проведение колоноскопии (с взятием 3—4 биопсий через каждые 10—15 см кишки, а также из всех макроскопически подозрительных участков).

Наличие признаков тяжелой дисплазии является показанием для превентивной колэктомии. При обнаружении дисплазии легкой степени рекомендуется контрольное исследование через 3 мес с гистологической верификацией. В случае подтверждения дисплазии низкой степени рекомендована колэктомия, при отсутствии — колоноскопия через год. В случае гистологических изменений, когда наличие дисплазии представляется сомнительным, рекомендуется проведение повторной колоноскопии через год, при отсутствии диспластических изменений — через 1—2 года.

Доказана возможность химиопрофилактики колоректального рака больных с НЯК: длительный (на протяжении 5—10 лет) прием месалазина в дозе не менее 1,2 г/сут приводит к снижению риска развития рака на 81% (по сравнению с пациентами, не принимавшими месалазин). При меньших дозах, а также при приеме 2 г сульфасалазина в сутки, эффект был значительно ниже [11]. У лиц с НЯК и первичным склерозирующим холангитом риск развития колоректального рака выше по сравнению с пациентами с НЯК без холангита. Назначение препаратов урсодиооксихолевой кислоты в дозе 13—15 мг/кг в сут приводит к значительному снижению риска развития карцином у таких пациентов [11].

УДК 616.36-004-06-07-08

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНО-АСЦИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**И.А. Гималетдинова**

Клинический госпиталь МСЧ МВД по Республике Татарстан, Казань

**Реферат:** Клиническая картина циррозов печени во многом определяется развитием осложнений: отечно-асцитического синдрома, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и др. В данной статье рассмотрены подходы к ведению пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г.Адлер; пер. с нем. А.А.Шептулина.—М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.—500 с.
2. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А.Белоусова.—М.: Триада, 2002.—130 с.
3. Григорьев, П.Я. Справочное руководство по гастроэнтерологии / П.Я.Григорьев, Э.П.Яковенко.—М.: Мед. информ. агентство, 1997.—480 с.
4. Григорьева, Г.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: диагностика и лечение осложненных форм / Г.А.Григорьева, Н.Ю.Мешалкина, И.Б.Репина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.—2002.—№ 5.—С.34—39.
5. Масевич, Ц.Г. Современная фармакотерапия хронических воспалительных заболеваний кишечника / Ц.Г.Масевич, С.И.Ситкин // Aqua Vitae.—2001.—№ 1.—С. 37—41.
6. Румянцев, В.Г. Местная терапия дистальных форм язвенного колита / В.Г.Румянцев, В.А.Рогозина, В.А.Осина // Consilium-medicum.—2002.—Т. 4, № 1.
7. Ситкин, С.И. Месалазин в терапии воспалительных заболеваний кишечника. Фармакокинетика и клиническая эффективность / С.И.Ситкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.—2002.—№ 1.—С. 15.
8. Халиф, И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И.Л.Халиф, И.Д.Лоранская.—М.: Миклош, 2004.—88 с.
9. Шифрин, О.С. Современные подходы к лечению больных неспецифическим язвенным колитом / О.С.Шифрин // Consilium-medicum.—2002.—Т. 4, № 6.—С.24—29.
10. Hanauer, S.B. Renal safety of long-term mesalamine therapy in inflammatory bowel disease (IBD) / S.B.Hanauer, C.Verst-Brasch, G.Regalli // Gastroenterology.—1997.—Vol. 112.—A991.
11. Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside / ed. by S.R.Targan, F.Shanahan, L.C.Karp.— 2<sup>nd</sup> ed.—Kluwer Academic Publishers, 2003.—904 p.
12. Lamers, C. Comparative study of the topically acting glucocorticoid budesonide and 5-ASA enema therapy in proctitis and proctosigmoiditis / C.Lamers, J.Meijer, L.Engels // Gastroenterology.—1991.—Vol. 100.—A223.
13. Lofberg, R. Oral budesonide versus prednisolone in apatients with active extensive and left-sided ulcerative colitis / R.Lofberg, A.Danielsson, O.Suhr // Gastroenterology.—1996.—Vol. 110.—P.1713—1718.
14. Marshall, J.K. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.K.Marshall, E.J.Irvine // Gut.—1997.— Vol. 40.—P. 775—781.
15. Murch, S.H. Location of tumor necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease / S.H.Murch // Gut.—1993.—Vol. 34 (12)—P.1705—1709.
16. Sutherland, L.R. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic in the treatment of ulcerative colitis / L.R.Sutherland, G.R.May, E.A.Shaffer // Ann. Intern. Med.—1993.—Vol. 118.—P.540—549.
17. Sutherland, L.R. Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis / L.R.Sutherland, D.E.Roth, P.L.Beck // Inflamm. Bowel. Dis.—1997.—Vol. 3.—P.5—78.

печени, проведен анализ доступных методов выявления асцита, описаны подходы к исследованию асцитической жидкости, показания к медикаментозной коррекции, проведению парацентеза и шунтирующих операций, возможные осложнения диуретической терапии.

**Ключевые слова:** цирроз печени, отечно-асцитический синдром, диуретики.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LIVER CIRRHOSIS COMPLICATIONS. MANAGEMENT OF PATIENTS WITH EDEMATIC-ASCITIS SYNDROM

**I.A. Gimaletdinova**

*Clinical Hospital of Medico-Sanitary Unit of Ministry of Internal Affairs in the Republic of Tatarstan, Kazan*

**Abstract:** Clinical course of liver cirrhosis depends mostly on its complications: ascitis, hepatic encephalopathy, variceal bleeding, etc. Methods of diagnosis of ascitis and ascitic fluid, indications for treatment with diuretics, indications for paracentesis and surgical correction of portal hypertension as well as probable complications of treatment with diuretics are described in the article.

**Key words:** liver cirrhosis, ascitis, diuretics.

Осложнения цирроза печени имеют большую клиническую значимость: они определяют картину заболевания, его прогноз и исход, составляют предмет лечения. Сложность и тяжесть патологии печени, высокая стоимость лечения диктуют необходимость исходить из требований доказательной медицины (*Evidence based medicine*), которые в современной медицине определяют тактику ведения больного. Возможные осложнения при циррозе печени:

- Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.
- Асцит.
- Спонтанный бактериальный перитонит.
- Печеночная (портосистемная) энцефалопатия.
- Гепаторенальный синдром (ГРС).
- Гепатопульмональный синдром.
- Нарушение трофологического статуса.
- Расстройство гемостаза.
- Нарушение системной гемодинамики.
- Портальная гипертензивная гастропатия, коло- и энтеропатия.
- Трансформация в гепатоцеллюлярный рак.

Наибольшую значимость представляют следующие осложнения:

- асцит (развивается приблизительно у 50% больных циррозом печени с 10-летним анамнезом заболевания);
- кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (по меньшей мере 50—70% больных циррозом печени имеют варикоз вен пищевода и желудка, который развивается в течение 10—12 лет в 90% случаев. У 1/3 пациентов наблюдается один или более эпизодов кровотечения вследствие разрыва варикозных вен, что является важнейшим осложнением портальной гипертензии и одной из причин смерти больных с циррозом печени);
- спонтанный бактериальный перитонит (это частое и тяжелое осложнение у пациентов с циррозом печени и асцитом с плохим прогнозом отмечается с частотой 7—30%, преимущественно у пациентов с классом цирроза С);
- гепаторенальный синдром (наблюдается у 40% больных с циррозом печени в ходе естественного течения заболевания);
- печеночная энцефалопатия.

### Отечно-асцитический синдром

Несмотря на то что отечно-асцитический синдром при циррозе печени является одним из ярких и типичных проявлений манифестации заболевания (у 25% больных), патофизиология асцита у больных с портальной гипертензией все еще не ясна.

Это, своего рода, рубикон. Как только больной становится обладателем асцита, так он сразу переходит в другую категорию пациентов, что означает переход заболевания в сложную по патогенезу стадию и изменение принципов лечения. Так, из числа резистентных к медикаментозной терапии пациентов с асцитом только 50% пациентов живут более 6 мес.

### Патогенез

Патогенез асцита при циррозе печени связан с взаимодействием нескольких факторов:

- механического, обусловленного портальной гипертензией;
- гормонального и нервно-гуморального звеньев;
- обусловленных гемодинамическими сдвигами и нарушениями водно-электролитного равновесия.

Наибольшее значение в настоящее время придается гемодинамическим расстройствам; ведущая роль отводится нарушениям системной гемодинамики, приводящим к снижению эффективного кровотока, — «теория недостаточного наполнения сосудистого русла».

Согласно этой теории в начальной стадии цирроза имеет место задержка натрия почками и увеличение объема плазмы (задержка натрия у 2/3 больных циррозом печени является первичным феноменом, независимым от активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и возникающим в результате уже увеличенного до появления асцита объема плазмы и крови. Предполагается, что причиной может быть и недостаток натрийуритического гормона, вырабатываемого печенью и выявляемого в асцитической жидкости. Избыток жидкости в связи с портальной гипертензией и увеличением коллоидно-осмотического давления плазмы дренируется в полость брюшины, а затем в брюшную полость (свободная жидкость определяется при УЗИ, перкуссии в правом и левом фланке и пальпации методом баллотирования). Это приводит к снижению объема плазмы и последующему за этим повышению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Гиповолемия центрального сосудистого русла вызывает также стимуляцию со стороны внутригрудных объемных сосудистых рецепторов. Активация симпатической нервной системы на уровне почек приводит к почечной вазоконстрикции, снижению почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, повышению проксимальной канальцевой реабсорбции натрия и к последующей за этим активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышенной дистальной реабсорбцией натрия.

Выраженный натрийуретический и диуретический эффекты антагонистов альдостерона (верошпирон,

спиронолактон) у большинства больных циррозом печени в асцитической стадии, особенно на начальной его стадии и при отсутствии функциональной почечной недостаточности, показывает, что следует учитывать гормональные изменения в патогенезе формирования асцита. Причиной гиперальдостеронизма при циррозе печени, как и при сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, является снижение печеночного кровотока и уменьшение метаболического клиренса альдостерона и экскреции его с мочой.

#### **Диагностика**

• Увеличение живота в объеме (обязательный, но наименее надежный симптом асцита. Увеличение живота наблюдается при метеоризме, ожирении, атонии передней брюшной стенки, опухолях брюшной полости, больших кистах яичника, беременности).

• На начальных стадиях важные симптомы: отрицательный диурез, прибавка массы тела, появление перемещающегося при перемене положения тела приглушения перкуторного звука в левом и правом фланках подвздошных областей и в нижней половине живота.

• При небольших асцитах отмечается чувство полноты в животе, периодическое вздутие.

• В 15% случаев асцит сопровождается образованием пупочной грыжи. Радикальное грыжесечение нецелесообразно в связи с опасностью инфицирования асцита и рецидива грыжи.

• Гидроторакс, в основном правосторонний (в 20% случаев). Появляется в результате просачивания асцитической жидкости в полость плевры через щели в сухожильной части диафрагмы. В связи с этим плевральная пункция при отсутствии дыхательной недостаточности нецелесообразна. При ликвидации асцита исчезает плевральный выпот.

• Массивный асцит вызывает расхождение прямых мышц живота, подъем диафрагмы с поворотом сердца и смещением верхушечного толчка влево, увеличение давления в правом желудочке сердца, сопровождающееся набуханием шейных вен.

• Ультразвуковое исследование брюшной полости является «золотым стандартом» диагностики асцита, поскольку с уверенностью позволяет обнаружить уже 300 мл жидкости, а при благоприятных условиях и целенаправленном исследовании — до 100 мл. При этом можно выявить ассоциированное с асцитом скопление жидкости в полостях перикарда и плевры, получить представление о генезе асцита благодаря возможности оценить состояние печени, сосудов и выявить опухоль в брюшной полости.

• Диагностический парацентез является наиболее простым методом, позволяющим верифицировать причины асцита, диагностировать спонтанный бактериальный перитонит на ранних этапах его возникновения в целях снижения процента высокой смертности.

Диагностический парацентез выполняется:

— всем больным с впервые возникшим асцитом;

— при отрицательной динамике состояния больного (наличие симптомов, свидетельствующих об инфицировании асцитической жидкости, нарастание энцефалопатии, нарушение функции почек);

— в качестве рутинной диагностики при госпитализации пациента с асцитом.

Парацентез считается безопасной процедурой с низкой частотой осложнений:

— гематома передней брюшной стенки — у 1% пациентов;

— тяжелые осложнения (гемоперитонеум, повреждение кишечника иглой) — менее чем у 0,001% больных.

Коагулопатия не является противопоказанием к проведению парацентеза, за исключением случаев клинически видимых фибринолиза или ДВС-синдрома; такие случаи встречаются с частотой 1 на 1000 процедур.

#### **Анализ асцитической жидкости**

В случаях неосложненного асцита достаточно провести только скрининговые тесты:

• количество клеток в  $1 \text{ мм}^3$ ;

• вид клеток. Содержание 250 нейтрофилов или больше в  $1 \text{ мм}^3$ , а также количественное преобладание нейтрофилов свидетельствуют об инфицировании асцитической жидкости;

• общий белок. Определение содержания белка может быть полезным при установлении причины развития асцита и степени риска инфицирования (значение меньше  $1,0 \text{ г/дл}$  свидетельствует о высокой степени риска, поскольку при этом значительно уменьшено содержание опсоинов в асцитической жидкости). Обычно уровень общего белка составляет  $1\text{—}2 \text{ г/дл}$ . Асцит злокачественной этиологии характеризуется высокой концентрацией белков (более  $3 \text{ г/дл}$ );

• уровень альбумина. Определение альбумина в асцитической жидкости необходимо для подсчета градиента «сывороточный альбумин — альбумин асцитической жидкости» (SAAG). SAAG  $1,1 \text{ г/дл}$  и больше является патогномичным признаком портальной гипертензии (с достоверностью 97% и специфичностью 92%), SAAG меньше  $1,1 \text{ г/дл}$  (с достоверностью 97%) позволяет исключить портальную гипертензию. Определение SAAG позволяет верифицировать диагноз и сузить круг заболеваний при дифференциальной диагностике.

**Высокий градиент** (SAAG  $\geq 1,1 \text{ г/дл}$ ) наблюдается при циррозе, алкогольном гепатите, кардиальном асците, массивном метастатическом поражении печени, фульминантной печеночной недостаточности, синдроме Бадда—Киари, тромбозе воротной вены, веноокклюзионной болезни, остром жировом гепатозе беременных, микседеме, «смешанном» асците.

**Низкий градиент** (SAAG  $\leq 1,1 \text{ г/дл}$ ) встречается при карциноматозе брюшины, туберкулезе брюшины (без цирроза печени), реактивном асците при перитоните, реактивном асците при заболеваниях желчевыводящих путей, нефротическом синдроме, заболеваниях соединительной ткани, кишечной непроходимости/инфаркте кишечника.

Большинству больных с неосложненным асцитом этих диагностических тестов достаточно. Если их результаты отклонены от нормы, необходимы дополнительные исследования:

• Лактатдегидрогеназа.

• Глюкоза.

• Цитологическое исследование.

• Бактериологический анализ с целью выявления культуры микобактерий.

• Исследование на атипичные клетки.

Неинфицированная жидкость при циррозе печени обычно является стерильным трансудатом с относительной плотностью менее 1015, низким содержанием белка (менее  $25\text{—}30 \text{ г/л}$ ) и небольшим содержанием лимфоцитов и мезотелиальных клеток. Число лейкоцитов составляет около 280 в  $1 \text{ мкл}$ , в том числе около 27% — палочкоядерные нейтрофилы. У  $15\text{—}20\%$  больных возможен асцит с более высоким содержанием белка вследствие высокого уровня белка в сыворотке крови.

**Геморрагический асцит** (число эритроцитов асцитической жидкости более  $1,3 \times 10^4$ /мкл) свойствен асциту при циррозе-раке печени, при других злокачественных опухолях и при асците травматической этиологии. Причинами геморрагического асцита при циррозе печени могут быть внезапное кровотечение в брюшную полость при разрыве крупной венозной коллатерали или селезенки, требующее срочного хирургического вмешательства, или просачивание крови из мелкого кровеносного сосуда. Геморрагический асцит при циррозе является неблагоприятным прогностическим признаком: у таких пациентов быстро развиваются энцефалопатия и гепаторенальный синдром.

Для **туберкулезного асцита** характерно высокое содержание белка (30—70 г/л), значительное количество лимфоидных элементов в асцитической жидкости, при лапароскопии определяются фибриновые наложения в сочетании со специфическими грануляциями на поверхности брюшины.

При **раковом асците** концентрация белка в асцитической жидкости превышает 30 г/л, а число лейкоцитов около 400 в 1 мкл, т.е. значительно больше, чем при асците, обусловленном циррозом печени. При раковом асците повышена активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) асцитической жидкости, при панкреатическом асците — активность амилазы.

**Хилезный асцит** характерен для цирроза печени, лимфомы, мезотелиомы, метастатического рака, туберкулеза брюшины, болезни Уиппла и болезни  $\alpha$ -цепей.

#### Лечение

У больных циррозом печени с асцитом может иметь место ряд клинических ситуаций, подходы к лечению которых различны:

- Умеренный асцит.
- Напряженный асцит.
- Рефрактерный (резистентный) асцит.
- Синдром гипонатриемии.
- Гепаторенальный синдром.
- Спонтанный бактериальный перитонит.

Лечение асцита при циррозе печени должно проводиться с учетом общего состояния больного, функционального состояния печени и почек, водно-электролитного и кислотно-основного состояния, с учетом возможных побочных реакций диуретиков. Уменьшение портальной гипертензии является профилактикой портальной энцефалопатии и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Эти осложнения часто возникают в результате форсированного выведения жидкости из организма при передозировке диуретиков или при эвакуации больших количеств жидкости при парацентезе.

У больных с наличием отечно-асцитического синдрома необходимо определение:

- суточного диуреза;
- массы тела;
- частоты пульса и артериального давления;
- показателей электролитного (калий, натрий, кальций, хлориды сыворотки крови и мочи) и кислотно-основного состояния, гематокрита, уровня мочевины, креатинина и аммиака крови.

Следует избегать потери жидкости, превышающей 2 л/нед; оптимальный суточный положительный диурез — превышение количества выделенной мочи над объемом введенной жидкости за сутки.

Положительный диурез более 400 мл/сут у больных с асцитом без периферических отеков требует безот-

лагательного уменьшения дозы диуретиков или их отмены: суточная резорбтивная способность брюшины не превышает 400 мл/сут, поэтому потеря большего количества жидкости происходит за счет обезвоживания тканей организма (часто при сохранении массивного асцита). Это приводит к гиповолемии, преренальной азотемии и функциональной почечной недостаточности. Потеря электролитов вызывает гипокалиемию, синдром калиевой недостаточности и метаболического алкалоза.

Цель лечения асцита — неполная его ликвидация, так как небольшой объем асцита безвреден для больного, и достижение стойкого спонтанного (без применения диуретиков) положительного диуреза.

#### Лечение асцита должно проводиться поэтапно

• Ограничение приема натрия. При ведении больного с асцитом необходимо придерживаться концепции поддержания баланса  $\text{Na}^+$ :

общий баланс  $\text{Na}^{+e} = \text{вводимый } \text{Na}^+ - \text{теряемый } \text{Na}^+$ ;

вводимый  $\text{Na}^+ = \text{содержащийся в пище} + \text{вводимый внутривенно}$ ;

теряемый  $\text{Na}^+ = \text{внепеченочные потери} + \text{теряемый с калом} + \text{экскретируемый с мочой}$ .

Необходимо рекомендовать соблюдение диеты с резким ограничением содержания поваренной соли в пище: не более 1,5—2,0 г (88 ммоль) в сут. Каждый грамм  $\text{Na}^+$  задерживает 200 мл воды.

Следует отметить, что значимое количество натрия больной может получить с некоторыми инфузионными растворами (в реополиглюкине содержится 1417 мг  $\text{Na}^+$ , в дисоле — 1265 мг, в трисоле — 1224 мг). Усугубить нарушение баланса натрия у тяжелого больного способны и некоторые лекарственные препараты, что необходимо учитывать при их назначении (амоксциллин — 3,4 мэкв, ампициллин — 2,9 мэкв, метронидазол — 29,4 мэкв, цефазолин — 2,2 мэкв, цефтриаксон — 3,6 мэкв натрия).

• Постельный режим. Доказано, что в вертикальном положении у человека активируется система ренин-ангиотензин-альдостерон. Горизонтальное положение способствует увеличению эффективного кровотока и усилению диуреза.

Примерно у 20% пациентов с асцитом благодаря только ограничению натрия и постельному режиму можно достичь успеха в лечении. Это больные, для которых характерно:

— впервые возникшие асцит и периферические отеки;

— суточная экскреция натрия больше 10 мэкв/л;

— нормальная клубочковая фильтрация;

— остро возникший асцит;

— асцит, развившийся после употребления большого количества натрия (минеральная вода с высоким содержанием натрия, антациды, солевые слабительные).

*Остальные больные нуждаются в медикаментозной или другой терапии.*

• Прием диуретиков:

Спиринолактон (калийсберегающий диуретик, действующий на альдостеронозависимые натриевые каналы дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек) является препаратом выбора при монодиуретической терапии асцита. Он дает мягкий диуретический эффект, не вызывает гипокалиемию, длительный период полувыведения препарата (до 5—7 дней) позволяет принимать его один раз в день. Максимальная суточная доза — 400 мг.

Комбинация спиронолактона с фуросемидом является наиболее эффективной в плане уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре и предотвращения изменений калия в крови:

— начальные дозы: 100 мг спиронолактона + 40 мг фуросемида ежедневно. Такое соотношение препаратов дает возможность оптимально поддерживать нормокалиемию;

— повышение дозы обоих препаратов с сохранением данного соотношения каждые 3—5 дней (например, 200 мг спиронолактона + 80 мг фуросемида ежедневно);

— максимальные дозы: 400 мг спиронолактона + 160 мг фуросемида ежедневно.

Изолированный прием фуросемида менее эффективен по сравнению со спиронолактоном, а по мнению некоторых гепатологов — не показан. Быстрый эффект натрийуреза в начале лечения приводит в дальнейшем из-за периферической вазодилатации с последующей активацией гормональных и нервных стимулов к феномену рикошета. Особенно быстро этот эффект развивается при внутривенном назначении фуросемида. Хорошая усвояемость фуросемида у пациентов с циррозом, с одной стороны, и быстрое уменьшение клубочковой фильтрации, ассоциированное с внутривенным введением фуросемида, — с другой, делают оральный прием этого диуретика предпочтительным.

*Контроль при проведении терапии диуретиками*

При приеме диуретиков необходимо контролировать ряд параметров:

- массу тела;
- креатинин;
- натрий, калий;
- нервно-психический статус.

Доза диуретиков подбирается под контролем массы тела больного. Следует проводить ежедневное взвешивание, и доза должна быть такой, чтобы потеря веса составляла 1 кг/день у пациентов с асцитом и периферическими отеками и 500—750 г/день — с асцитом без периферических отеков. Такие правила имеют физиологическое обоснование: абсорбция асцитической жидкости составляет 300—500 мл/сут при спонтанном диурезе, а верхний лимит — 700—900 мл/сут. Очень обильный диурез на фоне терапии диуретиками опасен из-за возможности развития гиповолемии, последствием которой может быть почечная недостаточность. Потеря веса менее 300 г/день является показателем неэффективной терапии.

*Осложнения терапии диуретиками:*

- азотемия (наиболее частое осложнение);
- нарушение обмена калия;
- алкалоз;
- гиповолемия;
- гипонатриемия;
- энцефалопатия.

• Лечебный парацентез.

Парацентез в большом объеме (до 10 л) с сопутствующей инфузией альбумина (по 6—8 г альбумина на 1 л удаляемой асцитической жидкости) является безопасным и эффективным методом лечения, который позволяет разрешить напряженный асцит. Рядом контролируемых исследований показано, что парацентезы с эвакуацией больших объемов жидкости у больных циррозом с напряженным асцитом надежнее, чем терапия диуретиками, однако это не является терапией первой линии для всех пациентов с асцитом.

Противопоказанием к проведению тотального парацентеза являются: протромбиновый индекс меньше 40%, уровень сывороточного альбумина выше 170 ммоль/л, количество тромбоцитов меньше  $40 \times 10^9$ , уровень креатинина выше 3 г%, суточная экскреция натрия больше 10 ммоль.

**Рефрактерный асцит** встречается в 10% случаев у больных с асцитом. Критериями рефрактерного асцита являются:

— сохранение асцита при адекватном ограничении поступления натрия, при назначении максимально переносимых доз диуретиков;

— недостаточное снижение массы тела;

— суточная экскреция натрия с мочой меньше поступающего с пищей.

Причины развития рефрактерного асцита:

— избыточный прием натрия, диетические нарушения;

— неадекватные дозы диуретиков, гипокалиемия;

— нестероидные противовоспалительные средства;

— прогрессирование заболевания печени;

— карциноматоз брюшины;

— спонтанный бактериальный перитонит;

— развитие хилезного асцита;

— развитие синдрома Budd—Chiari.

В лечении рефрактерного асцита применяют:

— объемные (тотальные, серийные) парацентезы в сочетании с инфузией альбумина;

— трансюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт-стент (TIPS).

Достоинствами TIPS являются снижение давления в системе воротной вены и уменьшение риска кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, недостатками — высокий риск осложнений при выполнении процедуры наложения шунта, развития энцефалопатии (у 25% больных), сужения или полной окклюзии просвета стента (в 70% случаев). Выполнение TIPS весьма эффективно в отношении восстановления ренальной функции у больных с гепаторенальным синдромом в случае последующей трансплантации печени. Однако, учитывая, что наложение TIPS может сопровождаться развитием печеночной энцефалопатии, перед и после хирургического лечения следует назначать высокие дозы лактулозы (дюфалака).

*Проведение TIPS рекомендовано при:*

— сохраненной функции печени;

— отсутствии эпизодов печеночной энцефалопатии;

— при необходимости проведения частых парацентезов;

— в возрасте моложе 70 лет;

— количество баллов по Child—Pugh более 12.

• Наложение перитониально-венозного шунта. Рекомендовано проводить пациентам с длительно существующим асцитом, но оно не влияет на частоту госпитализации и среднюю продолжительность жизни больных. В связи с развитием осложнений, таких как бактериальные инфекции, застойная недостаточность кровообращения, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, ДВС-синдром, тромбирование или плохое функционирование шунта, применение этого метода ограничено.

• Лечение вазоактивными препаратами, способствующими вазоконстрикции. Инфузии вазоконстрикторов (вазопрессина, аналогично орнипрессину)

только временно улучшают функциональную способность почек.

- Трансплантация печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин, В.Т.* Болезни печени и желчевыводящих путей / В.Т.Ивашкин.—М.: Вести, 2002.
2. *Ивашкин, В.Т.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т.Ивашкин.—М.: Изд-во «Литтерра», 2003.
3. *Окороков, А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н.Окороков. — М.: Медицинская литература, 2000.
4. *Окороков, А.Н.* Лечение болезней внутренних органов. Лечение болезней органов пищеварения / А.Н.Окороков.—М.: Медицинская литература, 2000.
5. *Подымова, С.Д.* Болезни печени: руководство для врачей / С.Д.Подымова.—2 изд., перераб. доп.— М.: Медицина, 1993.
6. *Ивашкин, В.Т.* Краткое руководство по гастроэнтерологии / В.Т.Ивашкин, Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт.—М.: Вести, 2000.
7. *Кукес, В.Г.* Клиническая фармакология / В.Г.Кукес.—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
8. *Петров, Р.В.* Справочник-путеводитель практикующего врача: лекарственные средства / Р.В.Петров, Л.Е.Зиганшина.—М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
9. *Хендерсон, Д.М.* Патопфизиология органов пищеварения / Д.М.Хендерсон.—СПб.: Изд-во «Невский диалект», 2001.
10. *Яковлева, В.П.* Рациональная антимикробная фармакотерапия / В.П.Яковлева, С.В.Яковлев.—М.: Изд-во «Литтерра», 2003.

УДК 616.972-078:57.083.33

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НА СИФИЛИС СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (по данным поликлиники МСЧ МВД по РТ)

**Л.К.Бунакова, Е.Ф.Мерикова**

*Поликлиника МСЧ МВД по Республике Татарстан, Казань*

## ANALYSIS OF RESULTS OF SCREENING EXAMINATION OF SOMATIC PATIENTS FOR SYPHILIS

(on data of polyclinic of Ministry of Internal Affairs of RT)

**L.K.Bounakova, E.F.Merikova**

*Polyclinic-Medico-Sanitary Department of Ministry of Internal Affairs in the Republic of Tatarstan, Kazan*

Проблема заболеваемости сифилисом продолжает сохранять свою актуальность и в настоящее время. Пик заболеваемости пришелся на 1996 г., затем показатели начали снижаться, однако в структуре заболеваемости сифилисом отметилась тенденция увеличения скрытых, поздних и висцеральных форм сифилиса, встречаются случаи нейросифилиса и врожденного сифилиса.

**Цель** — исследовать частоту заболеваемости сифилисом при проведении скринингового обследования пациентов соматического профиля.

**Материал и методы.** Проведен анализ положительных результатов сыворотки крови на сифилис за 2007—2008 гг. по данным поликлиники МСЧ МВД по РТ.

С целью совершенствования диагностики и лечения сифилиса, обеспечения взаимодействия дерматовенерологической службы республики и врачей общей лечебной сети и во исполнение приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.03.2001 г. № 87 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса» Министерством здравоохранения РТ 29.12.2006 г. был принят приказ № 1238 «О совершенствовании серологической диагностики сифилиса в Республике Татарстан». Данный приказ регламентирует деятельность врачей общей лечебной сети по скрининговому обследованию на сифилис при обращении пациентов в медицинские учреждения.

Последовательность обследования пациентов на сифилис представляется следующим образом: при первичном обследовании производится постановка отборочной (скрининговой) реакции микропреципитации (РМП) в количественном и качественном вариантах. При госпитализации в кардиологическое, неврологическое, психиатрическое, наркологическое, офтальмологическое отделение стационара, при обследовании беременной женщины или идущей на прерывание беременности, у доноров при каждой кроводаче, у больных венерологического профиля, у контактных с больными инфекциями, передающимися половым путем, и ВИЧ-инфицированными проводятся

постановка РМП и дополнительно специфический подтверждающий трепонемный тест (РПГА, ИФА). В основе этих тестов — выявление суммарных антител класса IgM и IgG к *Treponema pallidum*. Антитела класса IgG появляются в организме на 4-й нед после начала заболевания, их максимум приходится на 6-й мес, и на низком уровне они могут держаться в течение всей жизни. Антитела класса IgM появляются на 2-й нед после инфицирования; их максимум приходится на 6—9-ю нед; ко 2—3-му мес их уровень снижается и в течение 1 года они могут исчезнуть полностью. Таким образом, тест-система используется для диагностики всех форм сифилиса как ранних, так и поздних, а также позволяет выявить лиц, переболевших сифилисом в анамнезе жизни.

Согласно приказу № 1238 в поликлинике МСЧ МВД по РТ ведется «Журнал учета положительных результатов анализов сыворотки крови на сифилис по лечебно-профилактическим учреждениям общей медицинской сети». На основании данных этого журнала нами проведен анализ случаев положительных результатов сыворотки крови за 2 года (2007—2008 гг.), зарегистрированных в поликлинике. За истекший период было проведено 4025 исследований сыворотки крови на сифилис, проводился забор венозной крови, обследования только на РМП сюда не вошли. Положительных результатов получено всего 49.

Положительные результаты распределились следующим образом: «запланированные» положительные результаты (направлены на обследование на сифилис непосредственно врачом венерологом) — 4 человека (8,1% из числа положительных результатов); выявлено случаев сифилиса после общего скрининга врачами всех специальностей — 4 человека (8,1%); пролеченных ранее и снятых с учета венерологом — 17 (32,8%), остальные 25 (51%) человек после обследования у венеролога признаны здоровыми с ложноположительной реакцией. Ложноположительные реакции были вызваны наличием соматических заболеваний у пациентов, нарушениями в диете перед забором крови и лабораторными погрешностями. Для полу-

чения надежных результатов необходимо соблюдать простейшие правила работы: в лаборатории не должно быть источников вибрации, должен быть выдержан температурный режим (18—25°C), необходимо правильно пипетировать, круглодонный планшет должен использоваться однократно.

**Выводы:**

— при обследовании на сифилис соматических больных за 2 года было выявлено 4 случая заболевания сифилисом, что составило 0,1% от общего числа обследованных;

— данные больные не предъявляли жалоб и считали себя здоровыми, что представляло эпидемическую опасность в отношении окружающих;

— при учете больных, направленных на обследование венерологом, количество больных сифилисом увеличивается до 0,2% от общего числа обследованных;

— современные трепонемные тесты обладают высокой точностью, позволяют избежать некачественного обследования пациентов, уменьшается число «нерозысканных» больных, больных со скрытыми формами сифилиса.

## ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ТАБЛИЦЫ, СХЕМЫ И КОММЕНТАРИИ К РОССИЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ 2008 г. (в помощь практическому врачу)

**Н.Б.Амиров**

Кафедра общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», Казань

## PROPHYLAXIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSIA BASIC PRINCIPLES, TABLES, CHARTS AND COMMENTARIES TO RUSSIAN RECOMMENDATIONS OF 2008 (to help the general physician)

**N.B.Amirov**

Department of General Medical Practice, Kazan State Medical University, Kazan

В российских рекомендациях, принятых в 2008 г., дополнительно выделяется уровень высокого нормального артериального давления (АД) 130—139/85—89. Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт.ст. Однако использование классификации уровня АД упрощает диагностику и лечение артериальной гипертензии (АГ) в повседневной практике (табл. 1).

Таблица 1

Классификация уровней АД (мм рт.ст.) (2008 г.)

Категория АД	Систолическое АД	и	Диастолическое АД
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120—129	и/или	80—89
Высокое нормальное	130—139	и/или	85—89
АГ I степени	140—159	и/или	90—99
АГ II степени	160—179	и/или	100—109
АГ III степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140	и	<90

\* ИСАГ должна классифицироваться на I, II, III ст. согласно уровню систолического АД.

При этом следует учитывать каким из методов проводилось измерение АД.

Пороговые уровни АД (мм рт.ст.) для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения:

	Систолическое АД	Диастолическое АД
Клиническое или офисное АД	140	90
Суточное мониторирование АД:		
среднесуточное АД	125—130	80
дневное АД	130—135	85
ночное АД	120	70
домашнее АД	130—135	85

Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от уровня АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих факторов

риска, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 2).

По сравнению с предыдущими рекомендациями факторы риска, которые должны учитываться при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ, не делятся на основные и дополнительные. В список факторов риска включены новые позиции: величина САД и ДАД, так как оценка риска ССО должна проводиться не только при установленном диагнозе АГ, но и у пациентов с высоким нормальным АД для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения больного (последние крупномасштабные исследования показали улучшение прогноза в результате снижения АД при высоком риске развития ССО у этой категории больных); величина пульсового АД (разница между САД и ДАД) у пожилых; концентрация глюкозы плазмы натощак 5,6—6,9 ммоль/л (102—125 мг/дл) и нарушенный тест толерантности к глюкозе. Значения общего холестерина (ОХС), ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицериды (ТГ) для диагностики дислипидемии приведены в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена. Из факторов риска исключены С-реактивный белок, гиперфибриногенемия и низкая физическая активность, как редко учитываемые на практике при оценке величины риска.

В диагностике поражения сосудов стали использоваться такие критерии, как величина скорости пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артериями больше 12 м/с и снижение лодыжечно-плечевого индекса меньше 0,9, а при оценке поражения почек уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула\*) или снижение клиренса креатинина меньше 60 мл/мин (формула Кокрофта—Гаулта\*\*). В отдельную категорию факторов, влияющих

\* СКФ по MDRD-формуле (мкмоль/л) =  $11,33 \times \text{креатинин}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742$  (для женщин).

\*\* Клиренс креатинина по формуле Кокрофта—Гаулта (мкмоль/л) =  $(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85$  (для женщин) = креатинин  $\times 0,8$ .

Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Величина САД и ДАД.</li> <li>• Величина пульсового АД (у пожилых).</li> <li>• Возраст (мужчины &gt; 55 лет; женщины &gt; 65 лет).</li> <li>• Курение.</li> <li>• Дислипидемия: ОХС &gt; 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛНП &gt; 3,0 ммоль/л (115 мг/дл), или ХС ЛВП &lt; 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и &lt; 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин, или ТГ &gt; 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).</li> <li>• Глюкоза плазмы натощак 5,6—6,9 ммоль/л (102—125 мг/дл).</li> <li>• Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ).</li> <li>• Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин &lt; 55 лет; у женщин &lt; 65 лет).</li> <li>• Абдоминальное ожирение (окружность талии &gt; 102 см для мужчин и &gt; 88 см для женщин) при отсутствии метаболического синдрома (МС).*</li> </ul> <p><b>Сахарный диабет (СД):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Глюкоза плазмы натощак <math>\geq 7,0</math> ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях.</li> <li>• Глюкоза плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы &gt; 11,0 ммоль/л (198 мг/дл).</li> </ul> <p><b>Метаболический синдром (МС)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Основной критерий АО (ОТ &gt; 94 см для мужчин и &gt; 80 см для женщин).</li> <li>• Дополнительные критерии: АГ, дислипидемия, гипергликемия натощак, глюкоза плазмы натощак <math>\geq 6,1</math> ммоль/л, НТГ — глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы <math>\geq 7,8</math> и <math>\leq 11,1</math> ммоль/л.</li> </ul> <p><i>Сочетание основного и двух из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома</i></p>	<p><b>Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЭКГ: признак Соколова—Лайона &gt; 38 мм; Корнельское произведение &gt; 2440 мм<math>\times</math>мс;</li> <li>• ЭхоКГ: ИММЛЖ <math>\geq 125</math> г/м<sup>2</sup> для мужчин и <math>\geq 110</math> г/м<sup>2</sup> для женщин.</li> </ul> <p><b>Сосуды:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ &gt; 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки <b>магистральных сосудов</b>;</li> <li>• скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии &gt; 12 м/с;</li> <li>• лодыжечно-плечевой индекс &lt; 0,9.</li> </ul> <p><b>Почки:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• небольшое повышение сывороточного креатинина: 115—133 ммоль/л (1,3—1,5 мг/дл) для мужчин и 107—124 ммоль/л (1,2—1,4 мг/дл) для женщин;</li> <li>• низкая СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула) или низкий клиренс креатинина &lt; 60 мл/мин (формула Кокрофта—Гаулта);</li> <li>• микроальбуминурия (МАУ) 30—300 мкг/сут;</li> <li>• отношение альбумин/креатинин в моче <math>\geq 22</math> мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и <math>\geq 31</math> мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин.</li> </ul> <p><b>Ассоциированные клинические состояния (АКС)</b></p> <p><b>Цереброваскулярная болезнь (ЦВБ):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ишемический мозговой инсульт (МИ);</li> <li>• геморрагический МИ;</li> <li>• транзиторная ишемическая атака (ТИА).</li> </ul> <p><b>Заболевания сердца:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфаркт миокарда (ИМ);</li> <li>• стенокардия;</li> <li>• коронарная реваскуляризация;</li> <li>• хроническая сердечная недостаточность (ХСН).</li> </ul> <p><b>Заболевания почек:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диабетическая нефропатия;</li> <li>• почечная недостаточность: сывороточный креатинин &gt;133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и &gt;124 ммоль/л (1,4 мг/дл) для женщин.</li> </ul> <p><b>Заболевания периферических артерий:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• расслаивающая аневризма аорты;</li> <li>• симптомное поражение периферических артерий.</li> </ul> <p><b>Гипертоническая ретинопатия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кровоизлияния или экссудаты;</li> <li>• отек соска зрительного нерва</li> </ul>

\*При диагностике МС используются другие критерии, указанные в данной таблице в подразделе «Метаболический синдром».

на прогноз, наряду с сахарным диабетом (СД) выделен метаболический синдром (МС).

В зависимости от степени повышения АД, наличия факторов риска, ПОМ и АКС все больные АГ могут быть отнесены к одной из четырех групп риска: низкий, средний, высокий и очень высокий (дополнительный) риск (табл. 3). Термин «дополнительный риск» используется,

чтобы подчеркнуть, что риск ССО и смерти от них у пациентов с АГ всегда больше, чем средний риск в популяции. Эта система стратификации риска, учитывающая собственно фактор риска, ПОМ, СД, МС и АКС, разработана на основании результатов Фрамингемского исследования («Фрамингемская модель»). Она достаточно проста, удобна в использовании, имеет большое значение при

Таблица 3

Стратификация риска у больных АГ\*\*

Факторы риска, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130—139/85—89	АГ I степени 140—159/90—99	АГ II степени 160—179/100—109	АГ III степени $\geq 180/110$
Нет фактора риска	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1—2 фактора риска	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
Больше или 3 фактора риска, ПОМ, МС или СД	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

\*\* *Примечание.* Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полным было клиничко-инструментальное обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или умеренного риска вместо высокого или очень высокого.

выборе тактики лечения больных (стартовая терапия АГ, определение целевого уровня АД и конечных целей лечения, необходимость назначения комбинированной терапии, потребность в статинах и других негипотензивных препаратах) и зависит от начального уровня общего сердечно-сосудистого риска. По этой системе стратификации риск ССО определяется врачом после завершения полного обследования пациента.

Для пациентов с высоким и очень высоким риском выделены следующие критерии.

*Пациенты с высоким и очень высоким риском:*

- САД  $\geq 180$  мм рт.ст., ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.
- САД  $> 160$  мм рт.ст. при низком ДАД ( $< 70$  мм рт.ст.).
- Сахарный диабет.
- Метаболический синдром.
- Больше или 3 фактора риска.
- Поражение органов-мишеней:
  - ГЛЖ по данным ЭКГ или ЭхоКГ;
  - УЗ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ  $> 0,9$  мм или атеросклеротическая бляшка);
  - увеличение жесткости стенки артерий;
  - умеренное повышение сувороточного креатинина;
  - уменьшение СКФ или клиренса креатинина;
  - микроальбуминурия или протеинурия.
- Сопутствующие сердечно-сосудистые и почечные заболевания.

*Примеры диагностических заключений:*

- ГБ I стадии, степень АГ II, дислипидемия, риск 2 (средний).
- ГБ II стадии, степень АГ III, дислипидемия, ГЛЖ, риск 4 (очень высокий).
- ГБ III стадии, степень АГ II, ИБС, стенокардия напряжения II ФК, риск 4 (очень высокий).
- ГБ II стадии, степень АГ II, атеросклероз аорты, сонных артерий, риск 3 (высокий).
- ГБ III стадии, степень АГ I, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, перемежающаяся хромота, риск 4 (очень высокий).
- ГБ I стадии, степень АГ I, СД тип II, риск 4 (очень высокий).
- ИБС, стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный (крупноочаговый) и атеросклеротический кардиосклероз, ГБ III стадии, степень АГ I, риск 4 (очень высокий).
- Абдоминальное ожирение I ст., нарушение толерантности к глюкозе, степень АГ II, риск 3 (высокий).
- ГБ II стадии, степень АГ III, дислипидемия. ГЛЖ, абдоминальное ожирение II ст., нарушение толерантности к глюкозе, риск 4 (очень высокий).
- Синдром обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени, степень АГ I, атеросклероз сонных артерий, риск 3 (высокий).
- Феохромоцитома правого надпочечника, степень АГ III, ГЛЖ, риск 4 (очень высокий).

**Диагностика, углубленная и дифференциальная диагностика**

*Рекомендации по сбору анамнеза у больных АГ*

1. Длительность существования АГ, уровни повышения АД, наличие гипертонических кризов (ГК).
2. Диагностика вторичных форм АГ:
  - семейный анамнез почечных заболеваний (поликистоз почек);
  - наличие в анамнезе почечных заболеваний, инфекций мочевого пузыря, гематурии, злоупотребле-

ние анальгетиками (паренхиматозные заболевания почек);

— употребление различных лекарств или веществ: оральные противозачаточные средства, назальные капли, стероидные и нестероидные противовоспалительные средства, кокаин, эритропоэтин, циклоспорины;

— эпизоды пароксизмального потоотделения, головных болей, тревоги, сердцебиений (феохромоцитома);

— мышечная слабость, парестезии, судороги (альдостеронизм).

3. Факторы риска:

— наследственная отягощенность по АГ, ССЗ, дислипидемии (ДЛП), сахарному диабету;

— наличие в анамнезе большого ССЗ, ДЛП, сахарного диабета;

— курение;

— нерациональное питание;

— ожирение;

— низкая физическая активность;

— храп и указания на остановки дыхания во время сна (сведения со слов родственников пациента);

— личностные особенности пациента.

4. Данные, свидетельствующие о ПОМ и АКС:

— головной мозг и глаза — головная боль, головокружения, нарушение зрения, ТИА, сенсорные и двигательные расстройства;

— сердце — сердцебиение, боли в грудной клетке, одышка, отеки;

— почки — жажда, полиурия, никтурия, гематурия, отеки;

— периферические артерии — похолодание конечностей, перемежающаяся хромота.

5. Предшествующая антигипертензивная терапия: применяемые антигипертензивные препараты, их эффективность и переносимость.

6. Оценка возможности влияния на АГ факторов окружающей среды, семейного положения, рабочей обстановки.

*Данные физикального обследования, указывающие на вторичный характера АГ и органную патологию*

Признаки вторичной АГ:

• симптомы болезни или синдрома Иценко—Кушинга;

• нейрофиброматоз кожи (может указывать на феохромоцитому);

• при пальпации — увеличенные почки (поликистоз почек, объемные образования);

• аускультация области живота — шумы над областью брюшного отдела аорты, почечных артерий (стеноз почечных артерий — вазоренальная АГ);

• аускультация области сердца, грудной клетки (коарктация аорты, заболевания аорты);

• ослабленный или запаздывающий пульс на бедренной артерии и сниженный уровень АД на бедренной артерии (коарктация аорты, атеросклероз, неспецифический аортоартериит).

Признаки ПОМ и АКС:

• головной мозг — аускультация шумов над сонными артериями, двигательные или сенсорные расстройства;

• сетчатка глаза — изменения сосудов глазного дна;

• сердце — смещение границ сердца, усиление верхушечного толчка, нарушения ритма сердца, оценка симптомов ХСН (хрипы в легких, наличие периферических отеков, определение размеров печени);

- периферические артерии — отсутствие, ослабление или асимметрия пульса, похолодание конечностей, симптомы ишемии кожи;

- каротидные артерии — систолический шум.

Показатели висцерального ожирения:

- увеличение окружности талии (в положении стоя) у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см;

- повышение индекса массы тела [вес тела(кг)/рост (м<sup>2</sup>): избыточный вес ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>, ожирение ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>.

#### Лабораторно-инструментальные методы исследования

Обязательные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- содержание в плазме крови глюкозы (натощак);
- содержание в сыворотке крови ОХС, ХС ЛВП, ТГ, креатинина, мочевой кислоты, калия;

- определение клиренса креатинина (по формуле Кокрофта—Гаулта) или скорости клубочковой фильтрации (по формуле MDRD);

- определение МАУ;

- ЭКГ;

- исследование глазного дна;

- ЭхоКГ\*.

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- УЗИ почек и надпочечников;
- УЗИ брахиоцефальных и почечных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- суточное мониторирование АД, самоконтроль АД;
- определение лодыжечно-плечевого индекса;
- определение скорости пульсовой волны (показатель ригидности магистральных артерий)\*;

- тест толерантности к глюкозе — при уровне глюкозы в плазме крови > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл);

- количественная оценка протеинурии (если диагностические полоски дают положительный результат).

\* Проводится там, где есть возможность.

#### Углубленное исследование:

- осложненная АГ — оценка функционального состояния мозгового кровотока, миокарда, почек, магистральных артерий;

- выявление вторичных форм АГ — исследование в крови концентрации альдостерона, кортикостероидов, активности ренина; определение катехоламинов и их метаболитов в суточной моче и/или в плазме крови; брюшная аортография; КТ или МРТ надпочечников, почек и головного мозга, КТ- или МР-ангиография.

Цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), торможение процесса и уменьшение степени поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ИБС, СД и т.д.

#### Целевые уровни АД

Группы больных	Целевой уровень АД
Общая популяция больных АГ	< 140/<90 мм рт. ст.
Пациенты с высоким и очень высоким риском	< 130/<80 мм рт. ст.
Скорость снижения АД при плохой переносимости	10—15% от исходного за 2—4 нед с промежутками для адаптации к достигнутому АД
Нижняя граница снижения АД	110/70 мм рт. ст.

Тактика ведения больных АГ представлена в *табл. 4* и на *рисунке*.

Мероприятия по изменению образа жизни представлены в *табл. 5*.

Показания, противопоказания и рекомендации для медикаментозной терапии представлены в *табл. 6, 7, 8*.

Таблица 4

Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

Фактор риска, ПОМ и СЗ	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное (130—139/85—89)	АГ I степени (140—159/90—99)	АГ II степени (160—179/100—109)	АГ III степени (≥180/110)
Нет факторов риска	Снижения АД не требуется	Изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1—2 фактора риска	Изменение образа жизни (ОЖ)	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
Больше или 3 фактора риска, ПОМ, МС	Изменение ОЖ + рассмотреть необходимость лекарственной терапии	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
СД	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию			
АКС	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

Таблица 5

Влияние изменения образа жизни на уровень артериального давления

Мероприятия	Рекомендации	Снижение АД
Снижение массы тела	Поддерживать нормальную массу тела (индекс массы тела < 25)	5—20 мм рт.ст. на 10 кг снижения массы тела
Диета	Диета, богатая фруктами, овощами, со сниженным содержанием насыщенных жиров	8—14 мм рт.ст.

Мероприятия	Рекомендации	Снижение АД
Ограничение потребления соли	Потребление NaCl не более 5 г/сут	2—8 мм рт.ст.
Физическая активность	Ходьба не менее 30 мин в день	4—9 мм рт.ст.
		Суммарно 19—51 мм рт.ст.

Таблица 6

## Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

иАПФ	БРА	БАБ	АК (дигидропиридиновые)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН.</li> <li>• Дисфункция ЛЖ.</li> <li>• Перенесенный ИМ.</li> <li>• Диабетическая нефропатия.</li> <li>• Недиабетическая нефропатия.</li> <li>• ГЛЖ.</li> <li>• Каротидный атеросклероз.</li> <li>• Протеинурия/МАУ.</li> <li>• Мерцательная аритмия.</li> <li>• МС</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН.</li> <li>• Перенесенный ИМ.</li> <li>• Диабетическая нефропатия.</li> <li>• Протеинурия/МАУ.</li> <li>• ГЛЖ.</li> <li>• Мерцательная аритмия.</li> <li>• МС.</li> <li>• Кашель при приеме иАПФ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС.</li> <li>• Перенесенный ИМ.</li> <li>• ХСН.</li> <li>• Тахикардия.</li> <li>• Глаукома.</li> <li>• Беременность</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСАГ (пожилые).</li> <li>• ИБС.</li> <li>• ГЛЖ.</li> <li>• Каротидный/коронарный атеросклероз.</li> <li>• Беременность</li> </ul>
АК (верапамил/илтиазем)	Диуретики тиазидные	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Диуретики петлевые
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИБС.</li> <li>• Каротидный атеросклероз.</li> <li>• Суправентрикулярные тахикардии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ИСАГ (пожилые).</li> <li>• ХСН</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ХСН.</li> <li>• Перенесенный ИМ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Конечная стадия ХПН.</li> <li>• ХСН</li> </ul>

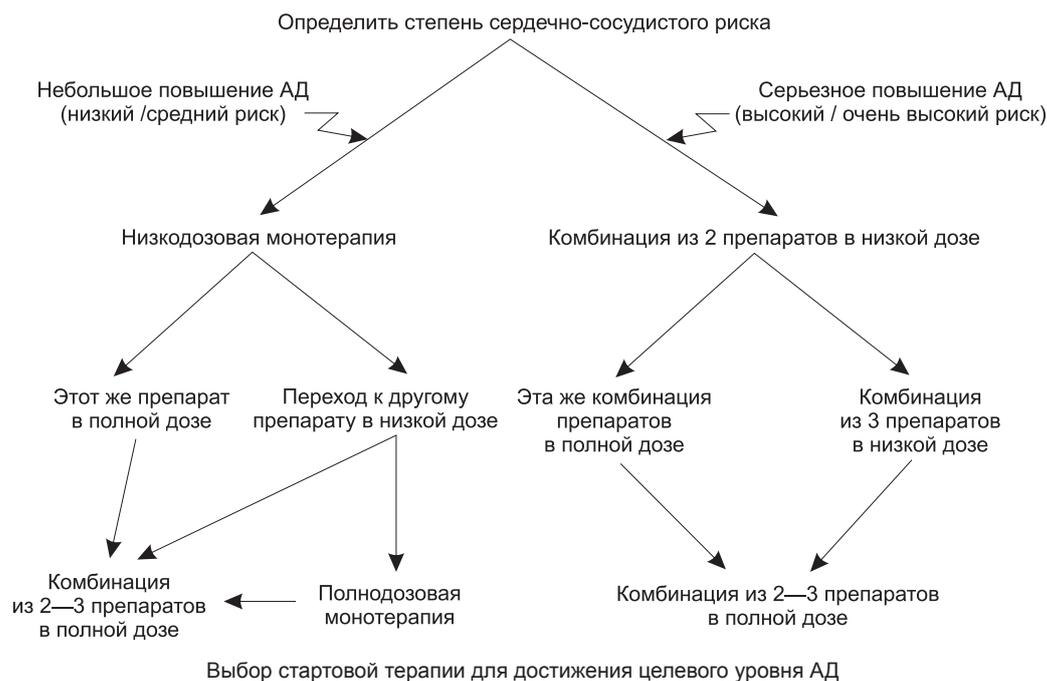


Таблица 7

## Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	МС, НТГ, ДЛП, беременность
БАБ	Атриовентрикулярная блокада II—III ст., БА	Заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые		Тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	Атриовентрикулярная блокада II—III ст., ХСН	
иАПФ	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
БРА	Беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики-блокаторы альдостероновых рецепторов	Гиперкалиемия, ХПН	

Таблица 8

**Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации**

Показания	Класс препаратов
<i>Поражение органов-мишеней</i>	
ГЛЖ	иАПФ, БРА, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БРА
Поражение почек	иАПФ, БРА
<i>Ассоциированные клинические состояния</i>	
Предшествующий МИ	Любые антигипертензивные препараты
Предшествующий ИМ	БАБ, иАПФ, БРА
ИБС	БАБ, АК
ХСН	Диуретики, БАБ, иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона
Мерцательная аритмия постоянная	иАПФ, БРА
Мерцательная аритмия пароксизмальная	БАБ, недигидропиридиновые АК
Почечная недостаточность/ протеинурия	иАПФ, БРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК
<i>Особые клинические ситуации</i>	
ИСАГ (пожилые)	Диуретики, АК
Метаболический синдром	иАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	иАПФ, БРА
Беременность	АК, метилдопа, БАБ

**Особенности лечения АГ у отдельных групп больных пожилого возраста**

Принципы лечения пожилых больных АГ такие же, как и в общей популяции. Лечение следует начинать с изменения образа жизни. Ограничение потребления поваренной соли и снижение веса у этой категории больных оказывают существенный антигипертензивный эффект. Для медикаментозной терапии можно использовать антигипертензивные препараты разных классов: тиазидные диуретики, АК, БАБ, иАПФ и БРА. В целом, как свидетельствуют результаты завершенных крупномасштабных исследований, при лечении ИСАГ в пожилом возрасте наиболее эффективны диуретики, АК и БРА.

Начальная доза антигипертензивных препаратов у некоторых пожилых пациентов может быть снижена, вместе с тем у большинства больных этой категории требуется назначение стандартных доз для достижения целевого АД. У пожилых пациентов требуется особая осторожность при назначении и титровании дозы антигипертензивных препаратов из-за большего риска развития побочных эффектов. При этом особое внимание следует обратить на возможность развития ортостатической гипотонии и измерять АД в положении стоя.

Целевой уровень САД должен быть менее 140 мм рт.ст., и для его достижения часто требуется комбинировать два и более антигипертензивных препарата. Оптимальный уровень ДАД у пожилых больных точно не определен, но по результатам анализа ряда исследований снижение ДАД < 70 мм рт.ст. и особенно < 60 мм рт.ст. сопровождается ухудшением прогноза. У большинства пожилых пациентов имеются другие факторы риска, ПОМ и АКС, что необходимо учитывать при выборе антигипертензивного препарата первого ряда.

У пациентов старше 80 лет антигипертензивная терапия уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но не влияет достоверно на общую смертность. Тем не менее нет оснований прерывать ранее начатую эффективную антигипертензивную терапию у больных, достигших 80 лет.

**АГ и МС.** Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обмена и развитие артериальной гипертензии. Увеличение МС в 3—6 раз повышает риск развития СД типа II и АГ, ассоциируется с большей частотой встречаемости поражения органов-мишеней, увеличивает риск ССО и смерти от них.

Основой лечения пациента с МС являются немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания и повышение физической активности, т.е. формирование здорового образа жизни. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения или наличии показаний возможна медикаментозная или хирургическая коррекция веса тела. Обязательной является коррекция имеющихся нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена.

Выбор тактики ведения больных с МС индивидуален и зависит от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. Пациентам с МС, страдающим АГ, при умеренном сердечно-сосудистом риске и ИМТ не превышающем 27 кг/м<sup>2</sup>, можно ограничиться только немедикаментозным лечением ожирения без антигипертензивной терапии, однако при неэффективности этих мер принимается решение о начале антигипертензивной терапии. При ИМТ ≥ 27 кг/м<sup>2</sup> показано медикаментозное лечение ожирения на фоне немедикаментозных мероприятий. Если через 3 мес уровень АД достигнет целевого значения, можно продолжить проведение немедикаментозных мероприятий. В случае повышения АД ≥ 140/90 мм рт.ст. необходимо присоединение антигипертензивной терапии. Если мероприятия для снижения веса не приведут к достижению целевых показателей углеводного и липидного обмена, необходимо назначение гиполипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению уровня постпрандиальной глюкозы или ее уровня натощак в зависимости от типа нарушения углеводного обмена у пациента. У пациентов с высоким и очень высоким риском необходимо немедленно назначить антигипертензивные препараты

и проводить терапию, направленную на устранение абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, гипергликемии, дислипидемии.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться метаболически нейтральные лекарственные средства. Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются иАПФ и БРА, для которых доказана метаболическая нейтральность и органопротективное действие. БРА, активирующие PPAR-гамма-рецепторы, например телмисартан, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять АК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета.

Без наличия отчетливых показаний больным АГ и МС не следует назначать БАБ, поскольку многие из них негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Исключением являются небиволол и карведилол, которые могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в виде комбинированной терапии.

Тиазидные или петлевые диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в виде комбинированной терапии с иАПФ или БРА. Наиболее безопасным мочегонным препаратом является тиазидоподобный диуретик индапамид. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать комбинации БАБ и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

**АГ и СД.** Сочетание сахарного диабета и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, МИ, ИБС, ИМ, ХСН, периферических сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сердечно-сосудистой смертности.

Мероприятия по изменению образа жизни, особенно соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение потребления поваренной соли, должны быть максимально использованы, так как важную роль в прогрессировании СД типа II играет ожирение. Уменьшение веса у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить АД и увеличить чувствительность тканей к инсулину. Антигипертензивная терапия у больных АГ и СД должна быть начата при высоком нормальном АД.

Для больных СД установлен целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. При высоком нормальном АД возможно достижение его целевого уровня на фоне монотерапии. Остальным пациентам, как правило, необходима комбинация двух и более антигипертензивных препаратов. Препаратами первого выбора являются БРА или иАПФ, так как для них доказан наилучший ренопротективный эффект. В качестве комбинированной терапии к ним целесообразно присоединять АК, агонисты имидазолиновых рецепторов, тиазидные диуретики в низких дозах, БАБ небиволол или карведилол. Учитывая большой риск возникновения ортостатической гипотонии, необходимо дополнительно измерять АД в положении

стоя. При лечении больных АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента факторы риска, включая дислипидемию.

Наличие диабетической нефропатии, в том числе МАУ, у больных АГ связано с очень высоким риском развития ССО. Для его снижения необходим строгий контроль АД на уровне < 130/80 мм рт.ст. и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Наиболее эффективным классом антигипертензивных препаратов для профилактики или лечения диабетической нефропатии в настоящее время являются БРА.

**АГ и ЦВБ.** Снижение АД высокоэффективно как в первичной, так и вторичной профилактике МИ ишемического и геморрагического типов, даже у пациентов с высоким нормальным АД. Если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности различных классов антигипертензивных препаратов снижать риск цереброваскулярных осложнений требуется проведение дальнейших исследований. Поэтому для снижения АД в настоящее время могут использоваться все классы антигипертензивных препаратов и их рациональные комбинации. Однако не следует применять антигипертензивные препараты, вызывающие ортостатическую гипотонию.

У больных, перенесших ТИА или МИ, необходимо стремиться к снижению АД до 130/80 мм рт.ст. и менее. Для его достижения АД должно снижаться с использованием этапной схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости, избегая эпизодов гипотонии. Особый контроль целесообразен в ночные часы.

В настоящее время нет убедительных данных о пользе снижения АД в остром периоде МИ. Антигипертензивная терапия в этом случае начинается после стабилизации состояния пациента через несколько дней от начала МИ. В популяционных исследованиях доказана взаимосвязь между уровнем АД и риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, а также то, что антигипертензивная терапия может отсрочить их появление.

**АГ и ИБС.** Контроль АД при ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития повторных коронарных событий в значительной мере зависит от величины АД. При стабильной стенокардии и у больных, перенесших ИМ, препаратами выбора служат БАБ, доказавшие свою эффективность в плане улучшения выживаемости больных. У больных с ИМ и АГ раннее назначение БАБ, иАПФ или БРА уменьшает риск смерти. У больных стабильной стенокардией могут использоваться пролонгированные АК и БАБ, а также рациональные комбинации антигипертензивных препаратов. Доказана эффективность применения блокатора рецепторов альдостерона для лечения АГ у больных после ИМ. При АГ в сочетании с ИБС следует избегать препаратов, вызывающих быстрое снижение АД, особенно если оно сопровождается рефлекторной тахикардией.

**АГ и ХСН.** У больных с застойной ХСН, преимущественно систолической, в анамнезе часто встречается АГ, хотя повышение АД бывает относительно редко. В качестве начальной терапии АГ при наличии застойной ХСН рекомендованы петлевые и тиазидные диуретики, иАПФ, БРА, БАБ и блокаторы рецепторов альдостерона. АК дигидропиридинового ряда могут быть назначены в случае недостаточного антигипертензивного эффекта или при наличии стенокардии. Недигидропиридиновые АК не используются из-за возможности ухудшения сократительной способности миокарда и усиления симптомов ХСН.

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) выявляется практически у всех больных АГ, имеющей ГЛЖ, что часто сопровождается развитием сердечной недостаточности и ухудшает прогноз. В настоящее время нет доказательств преимущества какого-либо класса антигипертензивных препаратов у этих пациентов. При сохранной систолической функции ЛЖ и наличии диастолической дисфункции ЛЖ рекомендованы БРА и иАПФ.

**АГ при поражении почек.** АГ является решающим фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) любой этиологии, поэтому адекватный контроль АД замедляет ее развитие. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля АД < 130/80 мм рт.ст. и уменьшения протеинурии или МАУ до величин, близких к нормальным.

Для достижения целевого уровня АД при поражениях почек часто требуется комбинированная терапия, включая диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек — петлевой диуретик), а также АК. Для снижения протеинурии препаратами выбора служат иАПФ, БРА или их комбинации. У больных с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития ССО часто показана комплексная терапия — антигипертензивные препараты, статины, антиагреганты и др.

**АГ у женщин.** Эффективность антигипертензивной терапии и польза от ее применения одинаковы у мужчин и женщин. У женщин с АГ применение оральных контрацептивов, содержащих даже низкую дозу эстрогена, противопоказано из-за увеличения риска развития ИМ и МИ. Необходимо использовать только прогестерон-содержащие препараты, хотя доказательная база пока тоже недостаточна.

АГ и связанные с ней осложнения до настоящего времени остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного. Единого определения АГ при беременности не существует. В настоящее время предпочтительным является определение, основанное на оценке абсолютных уровней АД: САД  $\geq$  140 мм рт.ст. и ДАД  $\geq$  90 мм рт.ст. Необходимо подтвердить повышенное АД как минимум двумя измерениями. Высокую диагностическую ценность имеет СМАД, особенно у женщин, имеющих факторы риска, ПОМ, СД или поражение почек. При оценке величины ДАД можно ориентироваться на 5-ю фазу тонов Короткова (исчезновение звуков). В случае сохранения тонов при снижении давления в манжете до 0 мм рт.ст. необходимо ориентироваться на 4-ю фазу (приглушение звуков).

Цель лечения АГ при беременности состоит в снижении риска для матери, однако одновременно назначаемые антигипертензивные препараты должны быть не только эффективными, но и безопасными для плода.

Целевой уровень АД для беременных — ниже 140/90 мм рт.ст. Немедикаментозное лечение может быть использовано при АД 140—149/90—95 мм рт.ст. при активном наблюдении. В первые два триместра беременности противопоказаны к применению все антигипертензивные препараты, кроме метилдопы. В третьем триместре беременности возможно применение кардиоселективных БАБ и дигидропиридиновых АК. САД > 170 и ДАД > 110 мм рт.ст. у беременной женщины расцениваются как криз и являются показанием к госпитализации. Для пероральной терапии следует использовать метилдопу или нифедипин. Для купирования криза возможно кратковременное применение нитропрусида. Для лечения

преэклампсии с отеком легких единственный препарат выбора — нитроглицерин. Применение диуретиков не оправдано, так как при преэклампсии уменьшается объем циркулирующей крови.

Строго противопоказано назначение иАПФ и БРА в связи с возможным развитием врожденных уродств и гибели плода.

**АГ в сочетании с БА и ХОБЛ.** Часто АГ ассоциируется с ХОБЛ и бронхиальной астмой. В ряде случаев заболевания легких предшествуют развитию АГ. Препаратами выбора у таких пациентов служат БРА и АК. При ХОБЛ возможно назначение небольших доз некоторых БАБ — метопролола сукцината, бисопролола, небиволола, карведилола, иАПФ и диуретиков. Лекарственные средства, используемые для лечения бронхообструктивного синдрома, часто повышают АД. Наиболее безопасными в этом отношении являются ипратропиум бромид и ингаляционные глюкокортикоиды.

**АГ и СОАС.** Синдром обструктивного апноэ во время сна — это состояние, характеризующееся периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях во время сна с последовательным снижением насыщения кислородом крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Наличие СОАС оказывает прямое отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, вызывая вазопрессорный эффект, эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс, что ведет к еще большему повышению АД у пациентов с АГ и увеличивает риск развития ССО. Данный синдром часто сопутствует метаболическому синдрому и в настоящее время сочетание этих состояний принято обозначать как синдром Z. Ожирение — основной фактор риска развития СОАС, имеющийся у 50% тучных людей.

На наличие СОАС должны быть обследованы пациенты с АГ и ожирением, с резистентностью к антигипертензивной терапии, имеющие недостаточное снижение или повышение АД в ночное время по результатам СМАД. Признаками, позволяющими заподозрить СОАС, являются: беспокойный, неосвежающий сон; учащенное ночное мочеиспускание; дневная сонливость; разбитость, головные боли по утрам; хроническая усталость; снижение памяти и внимания; громкий, прерывистый храп; остановки дыхания во сне; нарастание массы тела и снижение потенции. Для первичной диагностики СОАС можно использовать опросник «Epworth Sleepiness Scale». Информацию, достаточную для постановки диагноза и установления степени тяжести СОАС, позволяет получить кардиореспираторное мониторирование. Однако золотым стандартом остается полисомнографическое исследование. Для оценки степени тяжести СОАС рассчитывают индекс апноэ/гипопноэ за один час ночного сна. Легкое течение — от 5 до 15 приступов, течение средней тяжести — от 15 до 30 приступов и тяжелое течение — более 30 приступов в час.

Лечение больных с СОАС включает в себя снижение веса у больных с ожирением, отказ от курения, отказ от приема транквилизаторов и снотворных препаратов, мероприятия, направленные на обеспечение свободного носового дыхания, а также позиционное лечение (создание правильного положения головы по отношению к туловищу). Основным методом лечения больных с СОАС — создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях — CPAP (Continuous Positive Airways Pressure). При CPAP-терапии под давлением

нагнетаемого воздуха расширяются и в дальнейшем не спадают верхние дыхательные пути.

**Рефрактерная АГ.** Рефрактерной или резистентной к лечению рассматривают АГ, при которой назначенное лечение — изменение образа жизни и рациональная комбинированная антигипертензивная терапия с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики, не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. В таких случаях показано детальное обследование органов-мишеней, так как при рефрактерной АГ в них часто наблюдаются выраженные изменения. Необходимо исключить вторичные формы АГ, которые служат причиной рефрактерности к антигипертензивному лечению. Неадекватные дозы антигипертензивных препаратов и их нерациональные комбинации также могут привести к недостаточному снижению АД. Рефрактерность АГ может быть связана с псевдогипертензией, например, «гипертонией белого халата» или использованием несоответствующей по размеру манжеты. Основные причины рефрактерной к лечению АГ представлены ниже. Тщательный анализ всех возможных причин рефрактерной АГ способствует рациональному выбору антигипертензивной терапии. Для контроля АД при рефрактерной АГ может потребоваться назначение более 3 антигипертензивных препаратов, хотя в настоящее время нет специальных исследований эффективности такой терапии. Однако доказано, что включение в комбинацию спиронолактона обеспечивает значительное дополнительное снижение АД.

#### **Основные причины рефрактерной АГ:**

- Отсутствие приверженности к лечению (несоблюдение режима приема и доз назначенных препаратов).
- Нарушение или отказ от рекомендаций по изменению образа жизни: прибавление веса, злоупотребление алкоголем, продолжение курения.
- Продолжающийся прием лекарственных средств, повышающих АД или снижающих эффективность антигипертензивной терапии (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).
- Не выявленные вторичные формы АГ.
- Нелеченный синдром обструктивного апноэ во время сна.
- Тяжелое поражение органов-мишеней.
- Перегрузка объемом, обусловленная следующими причинами: избыточное потребление поваренной соли, неадекватная терапия диуретиками, прогрессирование ХПН, гиперальдостеронизм.

#### **Причины псевдорезистентности:**

- Изолированная офисная АГ («гипертония белого халата»).
- Использование при измерении АД манжеты, несоответствующего размера (например, использование стандартной манжеты при окружности плеча > 32 см).
- Псевдогипертензия, особенно у пожилых.

**Злокачественная АГ** встречается редко. При злокачественной АГ наблюдается крайне высокое АД (> 180/120 мм рт.ст.) с развитием выраженных изменений со стороны сосудистой стенки, что приводит к кровоизлияниям и/или отеку соска зрительного нерва, ишемии тканей и нарушению функции различных органов. Переход АГ в злокачественную форму возможен при всех ее формах, однако чаще это происходит у пациентов с вторичной или тяжелой АГ. В развитии злокачественной АГ принимают участие различные нейрогормональные системы, активация их деятельности вызывает увеличение нат-

рийуреза, гиповолемию, а также повреждает эндотелий и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Все эти изменения сопровождаются дальнейшим выбросом в кровяное русло вазоконстрикторов и еще большим повышением АД. Синдром злокачественной АГ обычно сопровождается симптомами со стороны центральной нервной системы, прогрессированием ХПН, ухудшением зрения, снижением массы тела, изменениями реологических свойств крови, вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или гемолитической анемии. Эффективное и своевременное лечение приводит к улучшению прогноза, тогда как при его отсутствии 50% пациентов умирают в течение первого года.

Наличие злокачественной АГ оценивается как тяжелое неотложное состояние и требует снижения ДАД до 100—110 мм рт.ст. в течение 24 ч. Пациентам со злокачественной АГ показано лечение комбинацией из трех и более антигипертензивных препаратов. Следует помнить о возможности избыточного выведения из организма натрия, особенно при интенсивном назначении диуретиков, что сопровождается дальнейшей активацией РААС и повышением АД. Большой со злокачественной АГ должен быть еще раз тщательно обследован на предмет наличия вторичной АГ.

#### **Диагностика и лечение вторичных форм артериальной гипертензии**

Установить причину АГ удастся лишь у небольшой части пациентов — 5—10% взрослых лиц, страдающих АГ. Скрининг больных с целью выявления вторичных форм АГ основывается на изучении анамнеза заболевания, физикальном обследовании и инструментально-лабораторных методах исследования.

Наличие вторичных форм АГ можно предположить при тяжелой, быстро прогрессирующей АГ, резистентной к проводимой лекарственной терапии. В этих случаях необходимо проводить целенаправленное исследование для уточнения этиологии АГ.

**АГ, связанная с патологией почек.** Патология почек — наиболее частая причина вторичной АГ. УЗИ почек — неинвазивный метод, помогающий определить размер, форму, соотношение коркового и мозгового вещества почек, наличие обструкции в мочевыводящих путях и объемных образований в почках. Метод позволяет диагностировать поликистоз почек, опухоли почек и судить о возможных структурных изменениях в чашечно-лоханочной системе. В настоящее время УЗИ позволяет реже использовать внутривенную урографию с введением контрастного вещества, способного оказать нефротоксическое действие.

Микроскопия мочевого осадка в общем анализе мочи помогает обнаружить эритроциты, лейкоциты, цилиндры, клетки эпителия. О патологии почек свидетельствует протеинурия. Определение относительной плотности мочи и концентрации креатинина в сыворотке крови позволяет судить о функциональном состоянии почек. Эти исследования являются скрининговыми и должны проводиться всем больным АГ. При наличии патологических изменений показано более детальное обследование: количественные и специальные методы исследования мочи, в том числе бактериологическое — посев мочи с количественной оценкой степени бактериурии, радиологические методы — ренография с раздельным исследованием функции обеих почек. Важное диагностическое значение имеют КТ и МРТ почек. По показаниям выполняется биопсия почки.

*АГ при поражении почечных артерий.* Вазоренальная, или реноваскулярная, АГ — вторая по распространенности форма вторичной АГ, которая вызвана одно- или двусторонним стенозирующим поражением почечных артерий. Наиболее частой причиной вазоренальной АГ, особенно в пожилом возрасте, является атеросклероз почечных артерий — ~75% случаев. Фибромышечная дисплазия чаще поражает лиц молодого возраста и является второй по частоте причиной реноваскулярной АГ (25%). Внезапное развитие или ухудшение течения АГ, резистентность к медикаментозной терапии — клинические проявления, позволяющие предположить наличие вазоренальной АГ. При стенозе почечных артерий примерно у 40% больных возможен систолический шум над брюшным отделом аорты, отмечается прогрессирующее снижение функции почек.

Важное диагностическое значение имеют инструментальные методы оценки асимметрии размеров, формы и функции почек, в частности УЗИ. Разница в размере почек, превышающая 1,5 см, — характерный признак вазоренальной АГ, однако указанную асимметрию можно обнаружить только у 60—70% больных. Дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием почечных артерий позволяет выявить стенозы почечных артерий, особенно локализованные в устье сосуда. Чувствительность и специфичность метода во многом определяется опытом исследователя. С диагностической целью используются радиоизотопные методы исследования, позволяющие обнаружить асимметрию ренограмм, указывающую на стеноз почечных артерий. Информативным методом диагностики вазоренальной АГ является МР-ангиография; по некоторым данным чувствительность этого метода превышает 95%. Высокоинформативный и чувствительный метод — спиральная КТ. При признаках, позволяющих заподозрить стеноз почечных артерий, подтвердить диагноз можно методом брюшной ангиографии. Это исследование — «золотой стандарт» для диагностики стеноза почечных артерий. Ангиография противопоказана при непереносимости рентгеноконтрастных препаратов и при прогрессирующей ХПН. Катетеризация почечных вен с исследованием соотношения активности ренина в плазме крови с обеих сторон и в нижней полой вене не является в достаточной мере чувствительным и специфичным и не может быть рекомендована для скрининга, но позволяет оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии.

**Основные методы лечения:** медикаментозная терапия, ангиопластика и стентирование пораженных почечных артерий, традиционное хирургическое лечение. Длительная медикаментозная терапия при доказанном функционально значимом стенозе почечных артерий не может считаться оправданной.

В состав антигипертензивной комбинированной терапии включают АК, диуретики, могут также приниматься препараты, блокирующие РААС. Применение их противопоказано при двустороннем гемодинамически значимом стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки. При атеросклеротической этиологии вазоренальной АГ присоединяется гиполлипидемическая терапия, применяется в небольших дозах аспирин.

Феохромоцитома — опухоль мозгового слоя надпочечников и хромаффинной ткани, редкая форма вторичной АГ (0,2—0,4% среди всех форм АГ). Исследование катехоламинов и их метаболитов в суточной моче

используется для ее диагностики: высокие показатели свидетельствуют в пользу феохромоцитомы. Если же при клинической картине, характерной для данного заболевания, эти показатели находятся на пограничном уровне или в пределах нормы, то показаны диагностические тесты: фармакологические с адренолитическими средствами, провокационные фармакологические, которые осуществляются в специализированных стационарах. При подтверждении диагноза феохромоцитомы необходимо уточнить ее локализацию. В большинстве случаев это большие опухоли (размером от 1 до 15 см) и обнаружить их можно при УЗИ надпочечников и парааортальной области. Более чувствительным методом является КТ или МРТ. Метод радиоизотопного сканирования с использованием метайодобензилгуанидина (MIBG) позволяет подтвердить функциональную активность феохромоцитом, выявленных в надпочечниках методами КТ или МРТ, диагностировать опухоли из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации, а также метастазы, поскольку у 10% больных имеют место злокачественные феохромоцитомы. В некоторых случаях феохромоцитомы может быть составной частью наследственных синдромов: при синдроме множественного эндокринного аденоматоза типа II (МЭН II), при болезни Хиппеля—Линдау, при нейрофиброматозе 1-го типа, а также при наследственной форме параганглиом. При подозрении на наследственную форму заболевания рекомендовано проведение генетического исследования.

Хирургическое удаление феохромоцитомы — единственный радикальный метод лечения этого заболевания. Перед операцией для коррекции АД применяются  $\alpha$ -адреноблокаторы, по показаниям в дальнейшем к ним могут быть присоединены БАБ. Монотерапия БАБ без достаточной блокады  $\alpha$ -адренорецепторов может привести к резкому повышению АД.

**Первичный альдостеронизм.** При первичном гиперальдостеронизме (синдроме Конна) АГ развивается на фоне гиперпродукции альдостерона аденомой коры надпочечников. Распространенность этого заболевания составляет 1—11%. У большинства больных наблюдается умеренная и тяжелая АГ, резистентная к медикаментозной терапии. Характерными клиническими проявлениями являются: мышечная слабость, парестезии, судороги, никтурия. У части пациентов течение заболевания может быть малосимптомным. Сходные клинические проявления наблюдаются и при неопухолевых формах гиперальдостеронизма: в 70% случаев наблюдается гиперплазия коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм), реже — семейная форма гиперальдостеронизма I типа (гиперальдостеронизм, корригируемый глюкокортикоидами). У большинства (~80%) больных с аденомой или гиперплазией коры надпочечников избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией — калий в плазме <3,6—3,8 ммоль/л. Поэтому для скрининга больных с первичным альдостеронизмом используют определение содержания калия в плазме крови, а также наличие метаболических изменений по данным ЭКГ. Для уточнения функционального состояния надпочечников исследуют концентрацию альдостерона и АРП. Предварительно отменяют лекарственные препараты, влияющие на эти показатели, в первую очередь — БАБ, иАПФ, БРА, диуретики, спиронолактон. Для аденомы (альдостеромы) и гиперплазии коры надпочечников характерна низкая АРП и повышенная секреция альдостерона. АРП крови исследуется после 1-часовой ходьбы:

показатели  $<1$  нг/мл/час свидетельствуют о низкой АРП. После скрининга больных с низкорениновой формой гиперальдостеронизма проводят дополнительные нагрузочные тесты для дифференциальной диагностики альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников, поскольку тактика лечения этих форм АГ различна: больные с альдостеромой успешно лечатся хирургически, а больным с гиперплазией коры надпочечников показано медикаментозное лечение. С целью дифференциальной диагностики применяют тест с 4-часовой ходьбой и другие нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или подавление показателей РААС; проводят пробу с дексаметазоном, которая позволяет выявить больных с редкой формой АГ — гиперальдостеронизмом, корригируемым глюкокортикоидами. Диагноз этого заболевания подтверждается при генетическом исследовании — выявлении химерного гена, патогномичного для данного моногенного заболевания.

Для визуализации изменений в надпочечниках и уточнения стороны локализации опухоли выполняют КТ или МРТ. О гормональной активности выявленных в надпочечниках структурных изменений можно судить по результатам проведения флебографии надпочечников и раздельной катетеризации вен надпочечников с определением концентрации альдостерона в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников. Функциональное состояние надпочечников можно оценить при радионуклидной визуализации с помощью меченого холестерина. Решение о тактике лечения принимается только после сопоставления структурных изменений надпочечников и их функциональной активности.

Хирургическое удаление альдостером у 50—70% больных приводит к нормализации или к значительному снижению АД. До хирургического удаления альдостером, а также у пациентов с двусторонней гиперплазией коры надпочечников принимают спиронолактон, при недостаточном гипотензивном эффекте возможно присоединение АК. У больных с семейной формой гиперальдостеронизма I типа проводят терапию глюкокортикоидами (дексаметазон), что приводит к нормализации АД и показателей РААС.

**Синдром и болезнь Иценко—Кушинга.** АГ диагностируется у 80% больных с синдромом Иценко—Кушинга. Диагноз заболевания при гиперсекреции глюкокортикоидов устанавливается на основании клинической картины заболевания (характерный внешний вид больного) и дополнительных лабораторных исследований. Для суждения о глюкокортикоидной активности коры надпочечников исследуют экскрецию суммарных 17-оксикортикостероидов в суточной моче, суточный ритм секреции кортизола и АКТГ. Для дифференциальной диагностики опухоли (кортикостеромы) или гиперплазии коры надпочечников (опухоль гипофиза) решающее значение имеют функциональные пробы с дексаметазоном, АКТГ и др.

Для уточнения диагноза и выявления этиологии заболевания применяют методы топической диагностики: исследуют состояние гипофиза и надпочечников — КТ или МРТ, а также рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью обнаружения опухоли и ее возможных метастазов; при злокачественных опухолях органов грудной клетки может иметь место АКТГ-экспонированный синдром. Методы лечения гиперкортицизма — в зависимости от установленной этиологии: хирургические, лучевые и медикаментозные.

**Коарктация аорты** — врожденное органическое сужение аорты, чаще в зоне перешейка и дуги, относится

к редким формам АГ. Для диагностики большое значение имеет повышенное АД на верхних конечностях при наличии нормального или пониженного АД на нижних. Пульсация на артериях нижних конечностей ослаблена, тогда как на лучевой артерии пульс не изменен. Выслушивается систолический шум на основании сердца и со спины, в левом межлопаточном пространстве. Диагноз подтверждается при ангиографии, МРТ. Лечение — хирургическое.

**АГ вследствие МС и/или СОАС.** Наличие или отсутствие АГ не исключает у пациента с абдоминальным ожирением метаболического синдрома. При этом МС с его обязательным компонентом в виде инсулинорезистентности можно рассматривать как предиктор АГ. Нарушения дыхания во время сна также могут развиваться в рамках МС и быть его осложнением, с другой стороны, сам СОАС может приводить к метаболическим изменениям, таким как инсулинорезистентность, НТГ, дислипидемия и способствовать развитию МС и АГ. Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 отсутствует, поэтому в диагностическом заключении описываются все компоненты МС, имеющиеся у пациента.

**Лекарственная форма АГ.** К лекарственным средствам, способным повысить АД, относятся стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, гормональные противозачаточные средства, симпатомиметики, кокаин, эритропоэтин, циклоспорины, лакрица. При опросе пациентов необходимо тщательно выяснять, какие препараты принимались ранее и в настоящее время.

#### **Неотложные состояния**

**Гипертонический криз (ГК)** — это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней.

Гипертонические кризы подразделяют на две большие группы — осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие). В большинстве случаев ГК развивается при систолическом АД  $> 180$  мм рт.ст. и диастолическом АД  $> 120$  мм рт.ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при менее выраженном повышении АД. У всех больных с ГК требуется быстрое снижение АД.

**Осложненный гипертонический криз** сопровождается жизнеугрожающими осложнениями, появлением или усугублением поражения органов-мишеней и требует снижения АД с первых минут или часов при помощи парентерально вводимых препаратов. ГК считается осложненным в следующих случаях:

- гипертоническая энцефалопатия;
- мозговой инсульт;
- острый коронарный синдром;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- расслаивающая аневризма аорты;
- гипертонический криз при феохромоцитоме;
- преэклампсия или эклампсия беременных;
- тяжелая АГ, ассоциированная с субарахноидальным кровоизлиянием или травмой головного мозга;
- АГ у послеоперационных больных и при угрозе кровотечения;
- гипертонический криз на фоне приема амфетаминов, кокаина и др.

Лечение пациентов с осложненным ГК проводится в отделении неотложной кардиологии или палате интен-

сивной терапии кардиологического или терапевтического отделения. При наличии МИ целесообразна госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию. АД должно снижаться постепенно, во избежание ухудшения кровоснабжения головного мозга, сердца и почек, как правило, не более чем на 25% за первые 1—2 ч. Более быстрое снижение АД необходимо при расслаивающей аневризме аорты (на 25% от исходного за 5—10 мин, оптимальное время достижения целевого уровня САД 100—110 мм рт.ст. составляет не более 20 мин), а также при выраженной острой левожелудочковой недостаточности (отек легких). Пациенты с МИ, цереброваскулярными заболеваниями также требуют особого подхода, так как избыточное и/или быстрое снижение АД приводит к нарастанию ишемии головного мозга. В остром периоде МИ вопрос о необходимости снижения АД и его оптимальной величине решается совместно с неврологом индивидуально для каждого пациента.

Используются следующие парентеральные препараты для лечения ГК.

- Вазодилаторы:

- эналаприлат (предпочтителен при острой недостаточности ЛЖ);

- нитроглицерин (предпочтителен при ОКС и острой недостаточности ЛЖ);

- нитропруссид натрия (является препаратом выбора при гипертонической энцефалопатии, однако следует иметь в виду, что он может повышать внутричерепное давление).

- Бета-адреноблокаторы (пропранолол, эсмолол предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС).

- Антиадренергические средства (фентоламин при подозрении на феохромоцитому).

- Диуретики (фуросемид при острой недостаточности ЛЖ).

- Нейролептики (дроперидол).

- Ганглиоблокаторы (пентамин).

*Неосложненный гипертонический криз*, несмотря на выраженную клиническую симптоматику, не сопровождается острым клинически значимым нарушением функции органов-мишеней. При неосложненном ГК возможно как внутривенное, так и пероральное либо сублингвальное применение антигипертензивных лекарственных средств (в зависимости от выраженности повышения АД и клинической симптоматики). Лечение необходимо начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 ч, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24—48 ч) от начала терапии. Для перорального приема используют препараты с относительно быстрым и коротким действием: нифе-

дипин (перорально либо сублингвально при отсутствии ОКС), каптоприл, клонидин, пропранолол, празозин. Лечение больного с неосложненным ГК может осуществляться амбулаторно. При впервые выявленном неосложненном ГК у больных с неясным генезом АГ, при некупирующемся ГК, при частых повторных кризах показана госпитализация в кардиологическое или терапевтическое отделение стационара.

#### Показания к госпитализации

Показаниями к госпитализации больных АГ служат:

- неясность диагноза и необходимость в специальных чаще инвазивных методах исследования для уточнения формы АГ;

- трудности в подборе медикаментозной терапии — частые ГК, рефрактерная АГ.

#### Показания к экстренной госпитализации:

- ГК, не купирующийся на догоспитальном этапе;
- ГК с выраженными проявлениями гипертонической энцефалопатии;

- осложнения ГБ, требующие интенсивной терапии и постоянного врачебного наблюдения: МИ, субарахноидальное кровоизлияние, остро возникшие нарушения зрения, отек легких и др.;

- злокачественная АГ.

#### Партнерские отношения с пациентами

Неотъемлемой частью мероприятий по длительной профилактике ССО у больных АГ должно стать повышение образовательного уровня пациентов. Если даже предположить, что для каждого конкретного больного АГ врач разработает идеальные программы медикаментозного и немедикаментозного воздействий, то провести их в жизнь будет весьма сложно при наличии его низкой мотивации к лечению. Врачу необходимо информировать больного АГ о факторах и заболеваниях, сопутствующих АГ, риске развития осложнений и рассказать о пользе медикаментозного и немедикаментозного лечения АГ. Все применяемые методы лечения и профилактики должны быть обсуждены и согласованы с больным. В начале лечения необходимо выяснить, каким методам немедикаментозной профилактики отдает предпочтение больной и затем максимально их использовать. При выборе препарата для лекарственной терапии нужно учесть образ жизни пациента и постараться выбирать препараты, принимаемые 1 раз в сут. Желательно рекомендовать пациенту проводить самоконтроль АД дома. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. Для большинства пациентов устных рекомендаций недостаточно, поэтому лучше продублировать их в письменном виде. Такие меры должны обеспечить осознанное участие больного в лечебно-профилактическом процессе и повысить его эффективность.

### ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТАБЛИЦАХ. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

#### Гипотензивные препараты (диуретики)

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
<i>Диуретики тиазидные</i>			
Гидрохлортиазид	25 мг 1 раз/сут	12,5—25 мг 1 раз/сут	Гиперурикемия, гипокалиемия, гипомagnesемия, гипергликемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, панкреатит, сыпь, слабость, импотенция
Индапамид	1,25 мг 1 раз/сут	1,25—5 мг 1 раз/сут	
Метолазон			
• Препараты с низкой биодоступностью	2,5 мг 1 раз/сут	2,5—10 мг 1 раз/сут	

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
• Препараты с высокой биодоступностью	0,5 мг 1 раз/сут	0,5—1 мг 1 раз/сут	
Хлорталидон	25 мг 1 раз/сут	12,5—100 мг 1 раз/сут	
<i>Диуретики петлевые</i>			
Буметанид	0,5—2 мг 1 раз/сут	0,5—5 мг/сут в 1—2 приема	Гиповолемия, падение АД, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия, метаболический ацидоз, гиперурикемия, гематологические нарушения, сыпь, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия
Торасемид	5 мг 1 раз/сут	5—10 мг 1 раз/сут	
Фуросемид	20—40 мг/сут в 1—2 приема	40—320 мг/сут в 1—2 приема	
Этакриновая кислота	12,5—50 мг 1 раз/сут	25—100 мг/сут в 1—2 приема	
<i>Диуретики калийсберегающие</i>			
Амилорид	5 мг 1 раз/сут	5—10 мг 1 раз/сут	Гиперкалиемия, тошнота, рвота, диспепсия; амилорид: сыпь, головная боль; спиронолактон: гипонатриемия, мастодиния, гинекомастия, агранулоцитоз, нарушение менструального цикла, сыпь; триамтерен: образование мочевых камней
Спиронолактон	25—50 мг/сут в 2—3 приема	25—100 мг/сут в 1—2 приема	
Триамтерен	50—200 мг/сут в 1—2 приема	100—300 мг/сут в 1—2 приема	
<i>Диуретики комбинированные</i>			
Гидрохлортиазид 25 мг Спиронолактон 25 мг	1 таб. 1 раз/сут	1—4 таб. 1 раз/сут	Те же, что и у составляющих комбинацию препаратов
Гидрохлортиазид 50 мг Спиронолактон 50 мг	1 таб. 1 раз/сут	1—2 таб. 1 раз/сут	
Гидрохлортиазид 25 мг Триамтерен 37,5 мг	1 капс. 1 раз/сут или 1 таб. 1 раз/сут	1—2 капс. 1 раз/сут 0,5—2 таб. 1 раз/сут	
Гидрохлортиазид 25 мг Триамтерен 50 мг	1 капс. 1 раз/сут	1—2 капс. 1 раз/сут	
Гидрохлортиазид 50 мг Триамтерен 75 мг	1 таб. 1 раз/сут	1 таб. 1 раз/сут	
Гидрохлортиазид 50 мг Амилорид 5 мг	0,5—1 таб. 1 раз/сут	0,5—2 таб. 1 раз/сут	

#### Гипотензивные препараты

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
<i>Бета-адреноблокаторы</i>			
Атенолол	25—50 мг 1 раз/сут	25—100 мг 1 раз/сут	Утомляемость, депрессия, брадикардия, снижение переносимости физической нагрузки, сердечная недостаточность, усиление периферической артериальной недостаточности, тошнота, рвота, понос, запоры, бронхоспазм, маскировка симптомов гипогликемии на фоне лечения сахарного диабета, синдром Рейно, бессонница, ночные кошмары, галлюцинации, спутанность сознания, редкие гематологические нарушения, аллергические реакции, гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина ЛПВП, генерализованный пустулезный псориаз, переходящая глухота, резкая отмена может вызвать приступ стенокардии и инфаркт миокарда
Бетаксолол	5—10 мг 1 раз/сут	5—40 мг 1 раз/сут	
Бисопролол	2,5—5 мг 1 раз/сут	2,5—20 мг 1 раз/сут	
Метопролол	50—100 мг/сут в 2 приема	50—300 мг/сут в 2 приема	
Метопролол длительного действия	50—100 мг 1 раз/сут	50—300 мг 1 раз/сут	
Надолол	20—40 мг 1 раз/сут	20—320 мг 1 раз/сут	
Пропранолол	80 мг/сут в 2 приема	40—240 мг/сут в 2—3 приема	
Пропранолол длительного действия	80 мг 1 раз/сут	80—160 мг 1 раз/сут	
Тимолол	20 мг/сут в 2 приема	10—40 мг/сут в 2 приема	
<i>Бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью</i>			
Ацебутолол	200—400 мг/сут в 1—2 приема	200—1200 мг/сут в 1—2 приема	Такие же, как у других β-адреноблокаторов, но менее выражены брадикардия и влияние на липидный профиль; ацебутолол в низких дозах обладает кардиоселективностью, может давать положительный результат исследования на антинуклеарные антитела и вызывать волчаночный синдром
Картеолол	2,5 мг 1 раз/сут	2,5—10 мг 1 раз/сут	
Пенбуталол	20 мг 1 раз/сут	10—20 мг 1 раз/сут	
Пиндолол	20 мг/сут в 2 приема	10—60 мг/сут в 2 приема	
<i>Альфа- и бета-адреноблокаторы</i>			
Карведилол	12,5 мг/сут в 2 приема	50 мг/сут в 2 приема	Такие же, как у других β-адреноблокаторов, обладают внутренней симпатомиметической активностью, чаще вызывают ортостатическую гипотонию, лихорадку и более гепатотоксичны
Лабеталол	200 мг/сут в 2 приема	200—1200 мг/сут в 2 приема	

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
<i>Альфа-адреноблокаторы</i>			
Доксазозин	1 мг на ночь	1—16 мг на ночь	Резко выраженный эффект первой дозы вплоть до обморока (празозин, теразозин), головокружение, заложенность носа, сердцебиение, задержка жидкости, головная боль, сонливость, слабость, приапизм, недержание мочи
Празозин	2—3 мг/сут в 2 приема	2—30 мг/сут в 2 приема	
Теразозин	1 мг на ночь	1—20 мг 1 раз на ночь или в 2 приема	
<i>Симпатолитики</i>			
Гуанадрел	10 мг/сут в 1—2 приема	10—75 мг/сут в 1—2 приема	Гуанетидин: ортостатическая гипотония, падение АД, понос, обострение бронхиальной астмы, брадикардия, задержка жидкости, ретроградная эякуляция; резерпин: депрессия, ночные кошмары, заложенность носа, сонливость, диспепсия, понос, брадикардия
Гуанетидин	10 мг 1 раз/сут	10—100 мг 1 раз/сут	
Резерпин	0,5 мг 1 раз/сут в течение 2 нед	0,1—0,25 мг/сут в 1—2 приема	
<i>Адреноблокаторы центрального действия</i>			
Гуанабенз	8 мг/сут в 2 приема	8—32 мг/сут в 2 приема	Клонидин, гуанабенз: сонливость, седативный эффект, сухость во рту, брадикардия, АВ-блокада, рикошетная артериальная гипертония; гуанфацин: такие же, как у клонидина, но более легкие; метилдофа: такие же, как у клонидина, кроме того, утомляемость, ортостатическая гипотония. Колит, гепатит, цирроз и некроз печени, лихорадка, иммунная гемолитическая анемия, волчаночный синдром, иммунная тромбоцитопения, аплазия эритроидного роста
Гуанфацин	1 мг на ночь	1—2 мг на ночь	
Клонидин	0,1—0,2 мг/сут в 2 приема	0,1—0,6 мг/сут в 2 приема	
Метилдофа	500 мг/сут в 2 приема	500—2000 мг/сут в 2 приема	

#### Гипотензивные препараты

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
<i>Ингибиторы АПФ</i>			
Беназеприл	10 мг 1 раз/сут	5—40 мг/сут в 1—2 приема	Кашель, артериальная гипотония, особенно при приеме диуретиков и гиповолемии, агевзия, снижение аппетита, сыпь, ОПН при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, механическая желтуха, панкреатит, отек Квинке, гиперкалиемия, гематологические нарушения. Увеличивают риск гибели плода и противопоказаны во II и в III триместрах беременности
Каптоприл	25—75 мг/сут в 2—3 приема	12,5—150 мг/сут в 2—3 приема	
Лизиноприл	5—10 мг 1 раз/сут	5—40 мг 1 раз/сут	
Мозексиприл	7,5 мг 1 раз/сут	7,5—30 мг/сут в 1—2 приема	
Периндоприл	2 мг 1 раз/сут	2—8 мг/сут в 1—2 приема	
Рамиприл	1,25—2,5 мг 1 раз/сут	1,25—20 мг/сут в 1—2 приема	
Трандолаприл	1—2 мг 1 раз/сут	1—4 мг/сут в 1—2 приема	
Фозиноприл	10 мг 1 раз/сут	10—80 мг/сут в 1—2 приема	
Хинаприл	5—10 мг 1 раз/сут	5—80 мг/сут в 1—2 приема	
Эналаприл	2,5—5 мг 1 раз/сут	2,5—40 мг/сут в 1—2 приема	
<i>Блокаторы ангиотензиновых рецепторов</i>			
Валсартан	80 мг 1 раз/сут	80—320 мг 1 раз/сут	Гиперкалиемия, артериальная гипотония, ОПН при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки
Ирбесартан	150 мг 1 раз/сут	75—300 мг 1 раз/сут	
Кандесартан	16 мг/сут в 1—2 приема	8—32 мг/сут в 1—2 приема	
Лозартан	50 мг 1 раз/сут	25—100 мг 1 раз/сут	
Эпросартан	600 мг 1 раз/сут	600—800 мг 1 раз/сут	

#### Антигипертензивное лечение: предпочтительные препараты

##### *Субклиническое поражение органов*

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)	ИАПФ, АК, АРА
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, АРА
Нарушение функции почек	ИАПФ, АРА

#### Антигипертензивное лечение: предпочтительные препараты

##### *Клинические события*

Перенесенный инсульт	Любой снижающий АД препарат
Перенесенный инфаркт миокарда	ББ, ИАПФ, АРА
Стенокардия напряжения	ББ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретики, ББ, ИАПФ, АРА, антагонисты альдостерона
Фибрилляция предсердий:	
проходящая	АРА, ИАПФ
постоянная	ББ, негидропиридиновые АК
Почечная недостаточность	ИАПФ, АРА, петлевые диуретики
Заболевания периферических артерий	АК

## Антигипертензивное лечение: предпочтительные препараты

### Особые состояния

Изолированная систолическая гипертензия (ИСГ)	Диуретики, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, АРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, АРА
Беременность	АК, метилдофа, ББ
Принадлежность к черной расе	Диуретики, АК

### Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов

Группы препаратов (типичные представители)	Показания к применению	Противопоказания и ограничения для применения
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон)	Сердечная недостаточность. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых больных. После мозгового инсульта	Мужчины, ведущие активную половую жизнь. Подагра. Дислипидемия. Гипокалиемия/гипонатриемия. Почечная недостаточность. Цирроз печени. Желудочковые аритмии. Совместное применение НПВС. Высокий риск развития сахарного диабета. Низкая эффективность у больных среднего возраста
β-адреноблокаторы (метопролол, метопролол-ретард, карведилол, небиволол)	Стенокардия. После инфаркта миокарда (для карведилола, метопролола, пропранолола и тимолола). Сердечная недостаточность (для бисопролола, карведилола и метопролола). Желудочковые аритмии. Наджелудочковые тахиаритмии	Спортсмены и физически активные больные. Хроническое обструктивное заболевание легких. Синусовая брадикардия, дисфункция синусового узла, АВ-блокада II—III ст. Поражение периферических артерий. Дислипидемия. Нерегулярный прием препаратов (опасность развития синдрома отмены). Высокий риск развития сахарного диабета. Совместное применение НПВС. Депрессия. Нет доказательств кардиопротективного действия у больных пожилого возраста
Антагонисты кальция кардиоселективные (верапамил, верапамил ретард, дилтиазем, дилтиазем ретард)	Стенокардия. После инфаркта миокарда (если нет систолической дисфункции левого желудочка). Диабетическая нефропатия. Совместное применение НПВС. Наджелудочковые тахиаритмии. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых больных	Застойная сердечная недостаточность. Синусовая брадикардия, дисфункция синусового узла. АВ-блокада II—III ст.
Антагонисты кальция вазоселективные (амлодипин, лацидипин, нифедипин ретард, фелодипин ретард)	Стенокардия. Изолированная систолическая гипертензия у пожилых больных. Совместное применение НПВС	Застойная сердечная недостаточность (кроме амлодипина, лацидипина и фелодипина). Нет доказательств кардиопротективного действия у больных, перенесших инфаркт миокарда
Ингибиторы АПФ (каптоприл, периндоприл, цилазаприл, эналаприл)	Сердечная недостаточность. Постинфарктная дисфункция левого желудочка. Диабетическая нефропатия (преимущественно при сахарном диабете I типа). Недиабетическое заболевание почек (?). После мозгового инсульта	Гиперкалиемия. Реноваскулярная гипертензия на фоне одно- или двустороннего стеноза почечных артерий. Поражение периферических артерий (высокий риск развития двустороннего стеноза почечных артерий). Совместное применение НПВС
Блокаторы АТ <sub>1</sub> ангиотензиновых рецепторов (вальсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан)	Сердечная недостаточность. Постинфарктная дисфункция левого желудочка. Диабетическая нефропатия (преимущественно при сахарном диабете II типа). Недиабетическое заболевание почек. Кашель, вызываемый ингибиторами АПФ	Гиперкалиемия. Реноваскулярная гипертензия на фоне одно- или двустороннего стеноза почечных артерий. Поражение периферических артерий (высокий риск развития двустороннего стеноза почечных артерий). Высокая стоимость

АВ — атриовентрикулярный (предсердно-желудочковый); НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

**Гипотензивные препараты (антагонисты кальция)**

Международное название	Начальная доза	Поддерживающая доза	Побочные эффекты
<i>Недигидропиридиновые</i>			
Верапамил	120—240 мг/сут в 3 приема	120—480 мг/сут в 3 приема	Головокружение, головная боль, отеки, запор (особенно при приеме верапамила), АВ-блокада, брадикардия, сердечная недостаточность, гипертрофия десен
Верапамил длительного действия	120—180 мг 1 раз/сут	120—480 мг/сут в 1—2 приема	
Дилтизем длительного действия	60—120 мг/сут в 1—2 приема	120—360 мг/сут в 1—2 приема	
<i>Дигидропиридиновые</i>			
Амлодипин	5 мг 1 раз/сут	2,5—10 мг 1 раз/сут	Головокружение, головная боль, отеки, приливы, тахикардия, сыпь, гипертрофия десен
Исрадипин	5 мг/сут в 2 приема	5—20 мг/сут в 2 приема	
Исрадипин длительного действия	5 мг 1 раз/сут	5—20 мг 1 раз/сут	
Никардипин	60 мг/сут в 3 приема	60—120 мг/сут в 3 приема	
Никардипин длительного действия	60 мг/сут в 2 приема	60—120 мг/сут в 2 приема	
Нисолдипин длительного действия	10—20 мг 1 раз/сут	10—60 мг 1 раз/сут	
Нифедипин длительного действия	30 мг 1 раз/сут	30—120 мг 1 раз/сут	
Фелодипин	5 мг 1 раз/сут	2,5—10 мг 1 раз/сут	
<i>Прямые вазодилататоры</i>			
Гидралазин	25 мг/сут в 2 приема	50—200 мг 1 раз/сут	Гидралазин: снижение аппетита, тошнота, рвота, понос, тахикардия, утяжеление стенокардии, головная боль, головокружение, задержка жидкости, заложенность носа, сыпь и другие аллергические реакции, волчаночный синдром, гепатит; миноксидил: тахикардия, утяжеление стенокардии, выраженная задержка жидкости, выпотной перикардит, гирсутизм, тромбоцитопения, лейкопения
Миноксидил	5 мг 1 раз/сут	5—40 мг 1 раз/сут	

**Комбинированная терапия артериальной гипертензии**

<i>Диуретики и β-блокаторы</i>				
Название	Диуретик	Доза	β-блокатор	Доза
Тенорик	Хлорталидон	25 мг	Атенолол	50/100 мг
Лопресор	Гидрохлортиазид	25/50 мг	НГТ-метопролол	50/100 мг
Индерид	Гидрохлортиазид	25 мг	Пропранолол	40/80 мг
Корзид	Бендрофлуметазид	5 мг	Надолол	40/80 мг
Вискальдикс	Клопамид	5 мг	Пиндолол	10 мг
Лодоз или зиак	Гидрохлортиазид	6,25 мг	Бисопролол	2,5/5/10 мг
<i>Диуретики и иАПФ</i>				
Капозид	Гидрохлортиазид	12,5/25 мг	Каптоприл	25/50 мг
Ко-Ренитек	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Эналаприл	20 мг
Энап-Н	Гидрохлортиазид	25 мг	Эналаприл	10 мг
Энап-НЛ	Гидрохлортиазид	12,5	Эналаприл	10 мг
Нолипрел	Индапамид	0,625/1,25 мг	Периндоприл	2/4 мг
<i>Диуретики и блокаторы рецепторов АII</i>				
Гизаар	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Лозартан	50 мг
Лозап плюс	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Лозартан	50 мг
Ко-апровель	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Ирбесартан	150/300 мг
Ко-диован	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Валсартан	80 мг
Микардис плюс	Гидрохлортиазид	12,5 мг	Телмисартан	80 мг

**Комбинированная терапия артериальной гипертензии**

<i>Антагонисты кальция и иАПФ</i>				
Название	Антагонист кальция	Доза	иАПФ	Доза
Лотрел	Амлодипин	2,5/5 мг	Беназеприл	10/20 мг
Текзем	Дилтиазем	180 мг	Эналаприл	5 мг
Лекссель	Фелодипин	5 мг	Эналаприл	5 мг
Тарка	Верапамил SR	180/240 мг	Трандолаприл	1/2/4 мг

<i>Антагонисты кальция и блокаторы рецепторов АII (фиксированной комбинации нет)</i>				
<i>Антагонисты кальция и <math>\beta</math>-блокаторы</i>				
Логимакс	Фелодипин	5 мг	Метопролола сулцинат	50 мг
<i>Альфа- и бета-блокаторы</i>				
Акридилол	Карведилол	12,5/25 мг		До 50 мг/сут

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипер-

тензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов.—М., 2008.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НИЖНЕЙ СТЕНКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В УСЛОВИЯХ НЕСПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО СТАЦИОНАРА

**Л. Х. Сафаргалиева**

*Клинический госпиталь МСЧ МВД по Республике Татарстан, Казань*

**Реферат.** Представлен клинический случай пациента, страдающего ожирением, артериальной гипертензией с последующим развитием инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка. Диагноз нижнего инфаркта миокарда верифицирован с помощью ЭКГ и клинической симптоматики: острая боль в прекардиальной области, в левой половине грудной клетки.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, тромболитизис, реперфузия.

## CASE OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS IN THE PATIENT WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION OF THE LEFT VENTRICLE LOWER WALL IN SETTINGS OF A NON-SPECIALIZED HOSPITAL

**L. H. Safargaliyeva**

*Clinical Hospital of MCU of MIA in the Republic of Tatarstan, Kazan*

**Abstract.** Clinical case of the patient with obesity, arterial hypertension with the subsequent development of myocardial infarction of the left ventricle lower wall. The diagnosis of inferior myocardial infarction was verified with the help of ECG and clinical symptoms: acute pain in pericardial area, in the left part of thoracic cage.

**Keywords:** myocardial infarction, arterial hypertension, thrombolysis, reperfusion.

Как известно, инфаркт миокарда происходит из-за разрыва или надрыва атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. При разрыве фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки субэндотелиальная соединительная ткань соприкасается с форменными элементами крови, что ведет к активации тромбоцитов, образованию тромбина и тромбозу. Тромботическая окклюзия коронарной артерии обычно приводит к инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST или без него. Выделение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST очень важно для определения тактики лечения, поскольку в этом случае обычно показана экстренная реперфузия (тромболитизис или коронарная ангиопластика).

Диагноз инфаркта миокарда доказателен при наличии у больного по меньшей мере двух клинических признаков: характерный ангинозный приступ, гиперферментемия в типичные сроки, характерные изменения на ЭКГ. Типичная клиническая картина болевого приступа с появлением в характерной последовательности лейкоцитоза, гипертермии, увеличенной СОЭ, признаков перикардита заставляет предполагать инфаркт миокарда и проводить соответствующее лечение больного даже в том случае, если на ЭКГ отсутствуют доказательные для инфаркта изменения.

Представляем клинический случай успешного тромболитизиса у больного с инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST.

Больной Ш. 1966 года рождения поступил в клинический госпиталь МСЧ МВД 02.01.2009 г. Заболел днем, находясь на рыбалке, появилось кратковременное жжение за грудиной с иррадиацией в левую руку, принял валидол под язык, 6 таблеток глицина, «отпустило» через 30 мин. Повторное ухудшение состояния

почувствовал приблизительно в 19 ч, вновь появились боли и «жжение» за грудиной с иррадиацией в левую руку. При ингаляции нитроглицерином боли не купировались, после чего больной вызвал бригаду скорой помощи. Скорая помощь снизила АД с 200/150 мм рт.ст. до 170/100 мм рт.ст. Была предложена госпитализация, но больной отказался, так как состояние немного улучшилось. Дома пациент снова почувствовал себя хуже и повторно вызвал скорую помощь, которая доставила его в больницу МВД.

В анамнезе — артериальная гипертензия с 2006 г. Находился на госпитализации в 2006 г. и в 2008 г. с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, риск 2. Гипертрофия миокарда левого желудочка, гиперлипидемия, ожирение 3-й степени.

Со слов больного «жжение» за грудиной с иррадиацией в левую руку появилось год назад. Больной был обследован: проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, при котором изменений сегмента ST и зубца T независимо от физических нагрузок и субъективных ощущений не было выявлено. Принимал в течение года тромбо АСС 100 мг, эналаприл.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, нижние конечности пастозные. Питание избыточное. В легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное. Частота дыхания 16 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, глухие, акцент второго тона на аорте. Частота сердцебиения 80 уд/мин. АД 140/85 мм рт.ст. Язык обложен густым белым налетом, живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. На ЭКГ: синусовая тахикардия 109 уд/мин. Отклонения ЭОС влево, депрессия сегмента ST на 0,5 мм в I, AVL-отведениях, зубец Rv5 > Rv4.

Выставлен предварительный диагноз: ИБС, стенокардия напряжения ФК II. Гипертоническая болезнь II стадии, II степени. ХСН I, ФК II. Метаболический синдром.

Назначено лечение: кардикет 20 мг 3 раза в день, KCl с MgSO<sub>4</sub> капельно, нитроглицерин при болях под язык, метформин 850 мг 2 раза в день, метопролол 25 мг 2 раза в день. Боли были купированы, АД стабилизировано.

Самочувствие ухудшилось 05.01.2009 г. в 5.45 ч утра, появились сильные боли в прекардиальной области с иррадиацией в левую руку, челюсть. На ЭКГ замедленный синусовый ритм 57 уд/мин, увеличилась депрессия сегмента ST на 1 мм в I, AVL-отведениях. Появился подъем сегмента ST на 2 мм в III, AVF-отведениях с переходом в положительный зубец T. Больному было проведено обезболивание морфином внутривенно, анальгином, димедролом внутримышечно, дано 500 мг аспирина, сделан гепарин 10 тыс. ЕД внутривенно, начата внутривенная инфузия нитроглицерина. В 9.00 проведен тромболизис с альтеплазой по схеме: 15 мг внутривенно, струйно болюсом, остальное 50+35 мг капельно, дробно. На ЭКГ: 05.01.09 в 14.25 ч синусовый ритм 75 уд/мин, сегмент ST в III, AVF-отведениях на изолинии, зубец T отрицательный.

#### Динамика общего анализа крови у больного Ш.

	5 января	8 января	19 января
СОЭ	20	20	11
НВ	13,7	17,3	12,4
Эг	4,67	5,73	4,29
L	8,2	8,1	5,9
Лимфоциты	18,7	26,1	29,6
Моноциты	9,2	5,1	8,4
Гран.	72,1	68,8	62,0
П.	1	1	
Э.	4	4	
С.	61	64	

#### Динамика лабораторно-биохимических показателей у больного Ш.

	5 января	20 января
Общий билирубин	16	
Прямой	1,5	
Глюкоза	5,9	
AST	0,24	32
ALT	0,32	76
Креатинин	94,7	41
Холестерин	5,89	5,51
ЛДГ	18	148
K+		4,62
Фибр. А	3,5	3,9
Фибр. В	отр	отр
АЧТВ	34 с	45 с

Общий анализ мочи: соломенно-желтая, прозрачная, удельный вес — 1030, pH — 5,0, белок отр., сахар отр., L ед., RW отр., ВИЧ отр.

ЭхоКС: аорта уплотнена, камера сердца и размеры соответствуют антропометрическим данным. Фракция выброса удовлетворительная. Зон акинезии, гипокинезии не выявлены.

ИБС: острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с подъемом сегмента ST от 05.01.09. Состояние реперфузии после успешно проведенного тромболизиса.

Гипертоническая болезнь III стадии, II степени, риск 4. Гиперхолестеринемия. ХСН I, ФК II. Ожирение 2-й степени.

Получал лечение: эналаприл 2,5 мг 2 раза в день, бисопролол 2,5 мг 2 раза в день, плавикс 75 мг на ночь, аспирин кардио 150 мг на ночь, зокор 10 мг на ночь, сонапакс 20 мг на ночь, сиофор 850 по одной таблетке два раза в день.

На фоне лечения 24.01.09 больной был выписан без ангинозных приступов, со стабильной гемодинамикой и без отрицательной динамики по ЭКГ.

**Выводы:** больному проведен успешный тромболизис с клиническими признаками восстановления кровотока: прекратились ангинозные боли через 30—60 мин после введения тромболитика, стабилизировалась гемодинамика, отмечалась быстрая динамика ЭКГ с приближением сегмента ST к изолинии, появлением глубокого отрицательного зубца T без формирования патологического зубца Q.

Таким образом, раннее проведение мероприятий по восстановлению перфузии миокарда является неотъемлемой составной частью эффективного лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Наиболее доступный в данном случае метод — контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока обычно наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T. Согласно рекомендациям «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, ВНОК» (2007) более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 90 и 180 мин от начала тромболизиса. При раннем наступлении полноценной реперфузии вольтаж зубцов R может остаться сохранным, поражение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ минимальными, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда незначительными. Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии — свидетельство спонтанного разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока.

Использованы рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Основаны на рекомендациях Европейского кардиологического общества с учетом рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца.

УДК 616-07-08-084:061.3(1-29)

## **ОБЗОР I МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МСЧ МВД РФ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ»**

**Л. М. Хабирова**

*Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан, Казань*

## **REVIEW OF THE 1<sup>ST</sup> INTERREGIONAL SCIENTIFIC-RESEARCH CONFERENCE OF MSU OF RF MIA «ACTUAL PROBLEMS OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS**

**L. M. Khabirova**

*Medical-Sanitary Unit of MIA in the Republic of Tatarstan, Kazan*

24 октября 2008 г. в Казани — столице Республике Татарстан прошла I Межрегиональная научно-практическая конференция медико-санитарных частей МВД РФ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики». Конференция была приурочена к 50-летию со дня организации стационарной помощи в системе МВД Татарстана. Организаторами конференции выступили: Медико-санитарная часть МВД по Республике Татарстан, Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия. Принять участие в работе конференции были приглашены представители Главного военного клинического госпиталя внутренних войск МВД России, медицинской службы Министерства обороны Российской Федерации, медико-санитарных частей МВД Поволжского региона, ведущие клиницисты медицинских научных центров Татарстана, врачи лечебно-профилактических учреждений.

На обсуждение собравшихся были представлены доклады и сообщения по широкому спектру заболеваний, актуальных как для ведомственной медицины, так и для здравоохранения в целом. Была развернута экспозиция фармацевтических фирм с презентацией современных лекарственных препаратов. К открытию конференции был подготовлен и издан первый номер научно-методического журнала «Вестник современной клинической медицины».

Конференцию открыл председатель Комитета по социальной политике Государственного совета Республики Татарстан Ч.У.Махмутов. Он отметил, что правительством Республики Татарстан уделяется особое внимание улучшению показателей здоровья населения. Существенными недостатками системы здравоохранения сегодня являются ослабление профилактической направленности, снижение доступности и качества медицинской помощи населению, а также престижа врачебной профессии. Исправить сложившуюся ситуацию направлена реализация приоритетного национального проекта «Здоровье». Реализация проекта предполагает укрепление первичного звена медицинской помощи, раннее выявление заболеваний, увеличение объемов

и качества высокотехнологичных видов медицинской помощи, а также меры по повышению квалификации врачей, в том числе и по современному информационному обеспечению.

С приветственным словом к участникам конференции выступил первый заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан А.Ю. Вафин. Он поздравил госпиталь с юбилеем, подчеркнул значимость и необходимость научно-практических конференций, которые направлены на объединение усилий врачей в целях сохранения здоровья людей, независимо от ведомственной принадлежности.

В докладе «Медико-санитарная часть МВД по РТ. Достижения и перспективы развития» начальник МСЧ МВД по РТ М.В.Потапова представила обзор становления ведомственной медицины правоохранительных органов в республике, четко обозначила цели, которые стоят в настоящее время перед медицинской службой МВД по РТ.

Об истории развития, состоянии и возможностях клинического госпиталя МСЧ МВД по РТ на современном этапе доложил начальник КГ МСЧ МВД по РТ Ф.И.Ишкинеев.

В докладе начальника поликлиники МСЧ МВД по РТ Р.Ш.Хисамиева были рассмотрены направления улучшения взаимодействия работы поликлиники и стационара, перспективы развития профилактической деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений.

Далее докладчики ознакомили присутствующих с широким спектром клинических вопросов по различным направлениям практической медицины.

В докладе главного терапевта Главного клинического госпиталя МВД РФ профессора Е.В.Жиляева были рассмотрены актуальные вопросы диагностики и ведения ревматологических больных, перспективные методы лечения, основанные на принципах доказательной медицины и применяемые в КГ МВД РФ.

Важной проблеме «Остеопороз в общей врачебной и нефрологической практике» был посвящен доклад заведующей кафедрой общей врачебной практики КГМУ профессора О.Н.Сигитовой. Как продолжение этой темы прозвучал доклад заведующего кафедрой травматологии

и ортопедии КГМУ профессора И.Ф.Ахтямова, который озвучил его ученик, ассистент кафедры. В докладе были четко обозначены показания к хирургическому лечению больных с патологией суставов при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

В докладах профессора кафедры общей врачебной практики КГМУ, академика РАЕН Н.Б.Амирова, посвященных таким двум актуальным проблемам кардиологии, как ИБС и АГ, были озвучены современные подходы к диагностике и лечению этих заболеваний, представлены клинические рекомендации 2007 г.

Доцент кафедры неврологии КГМУ Р.А.Алтунбаев представил сообщение «Клинические варианты поясничной боли», где были рассмотрены принципы лекарственной терапии различных клинко-патогенетических вариантов заболевания.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ академик РАЕН, профессор А.А.Визель рассмотрел современные аспекты диагностики и лечения пульмонологических заболеваний — БА и ХОБЛ, провел анализ организации пульмонологической помощи в лечебных учреждениях республики.

Огромный интерес аудитории вызвала лекция главного пульмонолога Министерства обороны РФ профессора А.И.Синопальникова «Внебольничная пневмония у взрослых: современный взгляд на акту-

альную проблему». Была представлена информация по этиологии и патогенезу заболевания, значимость конкретных возбудителей на современном этапе, особенности течения болезни у различных контингентов больных, подробно разобраны принципы рациональной антибиотикотерапии.

Заведующий кафедрой терапии КГМА профессор Р.Г.Сайфутдинов в докладе «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» ознакомил с проблемами гастроэнтерологии в настоящее время. Особое внимание докладчик уделил новейшим методам внутривисцерального эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта с использованием видеокапсул, что позволит значительно расширить диагностические возможности и наглядно контролировать эффективность лечебного процесса.

В сообщении доцента КГМУ Р.А.Абдулхакова «ГЭРБ» были отражены принципы патогенетической терапии данного заболевания, рассмотрена эффективность применения отдельных лекарственных препаратов. Доцент кафедры КГМА С.З.Габитов представил слушателям доклад на тему «Диагностика и лечение нарушений ритма».

Конференция завершилась банкетом, на котором активно обсуждались представленные сообщения и высказывались мнения о порядке проведения последующих конференций.

УДК (616.348-002.44+616.344-002-031.84)-07:061.3(4)

## **ЧЕТВЕРТЫЙ КОНГРЕСС ЕВРОПЕЙСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА (EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANIZATION, ECCO)**

**С.Р.Абдулхаков**

*Кафедра общей врачебной практики ГОУ ВПО «Казанский государственный университет Росздрава», Казань*

### **IV CONGRESS OF EUROPEAN ORGANIZATION ON ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE STUDIES**

**S. R. Abdoukhakov**

*Department of General Practice, Kazan State Medical University, Kazan*

**С** 5 по 7 февраля 2009 г. в Гамбурге (Германия) состоялся четвертый конгресс Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO). Накануне конгресса, 4 февраля, была организована школа по воспалительным заболеваниям кишечника, на которой с тематическими лекциями выступили известные европейские гастроэнтерологи, занимающиеся изучением язвенного колита и болезни Крона. Первый блок лекций был посвящен патогенезу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), особенностям формирования иммунного ответа и роли про- и противовоспалительных цитокинов при этих заболеваниях. Большое внимание было уделено роли генетической предрасположенности в развитии ВЗК. Предполагается, что открытие и изучение генов, связанных с развитием ВЗК, найдет в будущем широкое применение в молекулярной диагностике этих заболеваний и определении подхода к лечению в каждом конкретном случае.

Сложная задача в лечении пациентов с ВЗК — ведение больных в период беременности. Около 25% женщин планируют беременность после установления диагноза

ВЗК, поэтому ведение данной категории пациентов требует пристального к ним внимания и совместных усилий гастроэнтерологов и акушеров-гинекологов. Неактивные язвенный колит и болезнь Крона практически не сказываются на течении и исходе беременности: вероятность обострения в этом случае составляет около 30% и не отличается от таковой среди небеременных пациенток. Активный же процесс, развившийся до или во время беременности, в значительной степени (с частотой от 18 до 40%) повышает вероятность неблагоприятного исхода беременности. Лекарственная терапия во время беременности сама по себе не приводит к нежелательным последствиям и поэтому не отличается от терапии, рекомендованной остальным категориям пациентов. Значительно большую опасность несет активность самого воспалительного процесса в кишечнике. Что касается инфликсимаба, одного из наиболее перспективных средств в терапии ВЗК, то показана возможность проникновения этого препарата через плаценту, однако неизвестно, приводит ли это к появлению антител у ребенка. Так, применение инфликсимаба у 92 беременных женщин

не сопровождалось значительным увеличением частоты развития внематочной беременности, спонтанных абортов или рождения детей с низкой массой тела.

Так называемой «биологической» терапии ВЗК отводится в последнее время особая роль. Первыми биологическими средствами, зарегистрированными для лечения болезни Крона и позже язвенного колита, были антитела к ФНО-альфа. Другими изучаемыми агентами являются препараты, блокирующие пролиферацию Т-клеток и активацию и ингибирование выделяемых Т-клетками цитокинов, ингибиторы молекул адгезии и отдельных факторов роста.

Отдельная лекция была посвящена вопросам диагностики и лечения острой атаки тяжелого колита, которая в соответствии с критериями Trulove & Witts определяется у пациента с частотой стула более 6 раз в день и наличием хотя бы одного из следующих критериев: 1) тахикардия более 90 уд/мин; 2) лихорадка более 37,8°C; 3) анемия (гемоглобин менее 10,5 г/дл); 4) повышение СОЭ более 30 мм/ч. Постановка диагноза тяжелого колита является показанием для интенсивной в/в терапии, включая в/в введение метилпреднизолона или гидрокортизона, учитывая, что частота колэктомии в таких случаях достигает 29%.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word (шрифт Times NewRoman, 14, междустрочный интервал 1,5), форматирование по ширине, без переносов, в таблицах междустрочный интервал 1, напечатана на одной стороне листа. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Номера страниц не ставить. Стилль статей должен быть ясным и лаконичным.

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

- 1) код по УДК;
- 2) название статьи (**ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**);
- 3) **инициалы и фамилию(и) автора(ов)**;
- 4) наименование кафедры (подразделения), учреждения, города, где выполнена работа;
- 5) **реферат** на русском языке (не более 850 знаков);
- 6) **ключевые слова** (не более 6), отражающие смысловую часть статьи, на русском языке.

7) название статьи (**ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ**); **инициалы и фамилию(и) автора(ов)**; наименование кафедры (подразделения), учреждения, города, где выполнена работа; реферат (перевод русскоязычного реферата на английский язык), ключевые слова (не более 6), отражающие смысловую часть статьи, **на английском языке**.

3. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

4. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

5. Высылать статью в печатном виде в 2 экземплярах (статьи направляются на рецензирование) и одновременно представлять статью в электронном виде на магнитном носителе (CD-R, CD-RW, флэш). **Файл называется по фамилии первого автора**. Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б. — 1, Амиров Н.Б. — 2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpg.

6. Рубрификация журнала: Передовая статья. Оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Лекции. Краткие сообщения. Рецензии. Дискуссии. Съезды, конференции, симпозиумы, общества. Из практического опыта. Юбилейные

даты, история медицины. Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинические наблюдения и др.

Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц, число рисунков — не более 5—6, таблицы должны быть построены наглядно, иметь название, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф (междустрочный интервал в таблицах — 1). Текст: все части статьи (таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. Все цифры, итоги, проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать ссылку на таблицу и ее порядковый номер. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Содержание статьи:

- **введение**, обосновывающее постановку задач исследования;
- **материалы и методы** исследования;
- **результаты и их обсуждение**;
- **заключение (выводы)**;
- **перечень** цитируемой литературы.

Рисунки и таблицы входят в общий объем статьи.

7. **Название** статьи должно отражать основное содержание работы и обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. **Реферат** (должен содержать не более 850 знаков) и **ключевые слова** (не более 6 слов) должны быть представлены на **русском и английском** языках (ключевые слова должны стоять после реферата).

8. В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи — не более 6 страниц машинописного текста.

9. Объем обзорно-теоретических статей и статей в рубрику «Клинические лекции» заранее согласовываются с редакцией журнала.

10. Краткие сообщения предоставляются объемом не более 1—2 страниц машинописного текста без иллюстраций, структурированные как тезисы: **Название, Ф.И.О. авторов, учреждение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы (заклучение)**.

11. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: *Например*:...согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическое описание документа» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). После фамилии автора(ов) указываются на-

звания работ, место издания, издательство, год издания, номер и страницы (от — до).

*Примечание.* Допускается порядок списка литературы по мере цитирования.

12. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи (по согласованию с авторами). Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания.

14. Уважаемые коллеги! В связи с тем, что сведения в статьях, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», будут помещаться в ведущих мировых библиографических и реферативных изданиях, в электронных информационных системах, а также включаться в одну из трех систем цитирования Web of Science [Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и

гуманитарным наукам)] авторы оригинальных статей должны соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним. В структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце целей исследования). **Материалы и методы. Результаты и их обсуждение. Выводы.**

15. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

16. **С аспирантов за публикацию рукописей плата не взимается.**

**Статьи в печатном виде в 2 экземплярах и на электронных носителях направлять по адресу: 420059, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, в редакцию журнала и по e-mail: edition\_bccm@mail.ru, namirov@mail.ru, sayarabdul@yandex.ru**

По возникающим вопросам обращаться в редакцию журнала: Амиров Наиль Багауевич (главный редактор), Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), Абдулхаков Сайяр Рустемович (ответственный секретарь редколлегии).

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-82, факс: +7 (843) 277-88-84.