

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

8 (305) 2017



Modern
POLYCLINIC

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ПОЛИКЛИНИКА

том № 1

- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» Всероссийская конференция молодых терапевтов

16-17 мая 2017 года

Москва, Центр международной торговли
(Краснопресненская наб., д.12, подъезд №4)

- I Всероссийская конференция молодых терапевтов пройдет в рамках **Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»**.
- **Формат** конференции специально адаптирован под молодежную аудиторию – в программе запланировано большое количество мастер-классов, практических занятий, школ и конкурсов. Молодые ученые получают возможность доложить результаты собственных исследований и обсудить их со своими коллегами. Участники форума также смогут услышать лекции и задать вопросы ведущим отечественным специалистам в разных областях внутренней медицины.
- **Тезисы.** Приглашаем специалистов публиковать тезисы своих работ в сборнике материалов. Работы принимаются до 31 марта 2017 года. Публикация тезисов платная.
- В рамках конференции состоятся:
Конкурс на лучший клинический случай
Конкурс на лучшую научную работу
- **Гранты на участие.** Оргкомитет I Всероссийской конференции молодых терапевтов объявляет о начале приема заявок на получение грантов на проживание и участие в мероприятии.

Подробнее на сайте www.mt.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

**Современная поликлиника
Том № 1**

Медицинский алфавит № 8 (305) 2017
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

Издатель: издательство «Медицинской литературы» ООО «Альфомед»
Тел.: (495) 616-48-00
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор
издательства Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов
Главный редактор серии
«Современная поликлиника»
журнала «Медицинский алфавит»
И. И. Чукаева

**Редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»**

В. Г. Акимкин, д.м.н., проф.
А. Ж. Гильманов, д.м.н., проф.
Е. А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А. С. Ермолов, д.м.н., проф.
А. А. Кулаков, д.м.н., проф.
Р. Г. Оганов, д.м.н., проф.
В. И. Покровский, д.м.н., проф.
С. А. Рабинович, д.м.н., проф.
В. Е. Синицын, д.м.н., проф.
С. К. Терновой, д.м.н., проф.
Н. В. Шестопалов, д.м.н., проф.
С. Н. Шербо, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Современная поликлиника»
И. В. Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности Б. Б. Будович
medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право
сокращения и стилистической правки текста
без дополнительных согласований с авторами.
Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов опубликованных
материалов.

Редакция не несет ответственности
за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством
РФ по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций. Рег. номер
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002. Уст. тираж 14000.
Формат А4.

Цена договорная. При перепечатке ссылка на
журнал «МА» обязательна.

За содержание рекламы ответственность
несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных
в статьях, ответственность несут авторы.

Подписан в печать 18 апреля 2017 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

- 6 2017 год объявлен Годом борьбы с идиопатическим легочным фиброзом
- 9 Лечение деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата
ницерголин (Сермион)
О. Д. Остроумова, О. В. Бондарец, Е. А. Смолярчук
- 15 Как минимизировать риски НПВП-индуцированных поражений
ЖКТ? Возможная тактика ведения пациента
И. Г. Пахомова, Л. П. Хорошина
- 24 Исследование протективной активности рекомбинантных антигенов
возбудителя туберкулеза на мышах
*И. В. Красильников, С. А. Аракелов, С. В. Петровский,
Т. И. Виноградова, Н. В. Заболотных*
- 30 Кожные проявления нежелательных реакций лекарственной
терапии в практике врача-терапевта поликлиники
*К. Е. Назимкин, В. Н. Ларина, М. Г. Головкин, М. П. Михайлузова,
П. И. Кузнецов, Ю. А. Никитина*
- 35 Саркопения в старческом возрасте
С. В. Тополянская, И. А. Гусев
- 41 Особенности оценки рентгенологических проявлений туберкулеза
органов грудной полости на поздних стадиях ВИЧ-инфекции
Е. А. Сметанина, А. Г. Сметанин, В. А. Стаханов
- 45 Нарушение дыхания во сне в практике врача-терапевта
поликлиники
*В. Н. Ларина, И. И. Чукаева, А. Ю. Литвин,
В. Н. Короткий, Т. Н. Миронова*
- 52 Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии
правого желудочка у больных легочной гипертензией
Пособие для практикующих врачей
Г. В. Рябыкина, Е. В. Блинова, Т. А. Сахнова
- 68 Подписка

Contents

- 9 *Treatment of dementia in elderly: possibility of drug nicergoline (Sermion)*
O. D. Ostroumova, O. V. Bondarets, E. A. Smolyarchuk
- 15 *How to minimize risks of NSAID-induced lesions of gastrointestinal tract? Possible
tactics of patient management*
G. Pakhomova, L. P. Khoroshinina,
- 24 *Study of protective activity of recombinant tuberculosis pathogen antigens in mice*
I. V. Krasilnikov, S. A. Arakelov, S. V. Petrovsky, T. I. Vinogradova, N. V. Zabolotnykh
- 30 *Cutaneous manifestations of adverse drug therapy reactions in practice of
outpatient primary care practitioner*
*K. E. Nazimkin, V. N. Larina, M. G. Golovko, M. P. Mikhailusova, P. I. Kuznetsov,
J. A. Nikitina*
- 35 *Sarcopenia in very elderly patients*
S. V. Topolyanskaya, I. A. Gusev
- 41 *Evaluating peculiarities in X-ray signs of patients suffering from thoracic
tuberculosis during late stages of HIV-infection*
E. A. Smetanina, A. G. Smetanin, V. A. Staharov
- 45 *Disorder of breathing during sleep in clinical practice of therapist*
V. N. Larina, I. I. Chukaeva, A. Y. Litvin, V. N. Korotkiy, T. N. Mironova
- 52 *Electrovectrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients
with pulmonary hypertension. Practitioners' manual*
G. V. Ryabykina, E. V. Blinova, T. A. Sakhnova
- 68 *Subscription*

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку
и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционный совет

Главный редактор

Чукаева Ирина Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой поликлинической терапии московского факультета ГБОУ ВПО «РГМУ», президент московского отделения Российского медицинского общества артериальной гипертонии (РМОАГ), исполнительный директор центра профессиональной поддержки врачей первичного звена

Барышникова Галина Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры семейной медицины с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДПО «ЦГМА» Управления делами Президента России

Бодня Ольга Сергеевна (г. Москва), к.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО»

Визель Александр Андреевич (г. Казань), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «КГМУ», заслуженный врач и лауреат Государственной премии Республики Татарстан

Воробьева Ольга Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры нервных болезней института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Гендлин Геннадий Ефимович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Громова Ольга Алексеевна (г. Иваново), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИвГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «РНИУ РГМУ», клинический фармаколог высшей врачебной категории

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Исаков Валерий Александрович (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова»

Корсунская Ирина Марковна (г. Москва), д.м.н., проф. Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии

Ларина Вера Николаевна, д.м.н., проф., кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Мкртумян Ашот Мусаелович (г. Москва), д.м.н., проф., заслуженный врач России, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Никифорова Галина Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова», гл. терапевт ЮВАО г. Москвы, врач высшей категории

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Свистушкин Валерий Михайлович (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», гл. внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России

Сизова Жанна Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф., директор Центра аккредитации, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова»

Сметанин Александр Георгиевич (г. Барнаул), д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «АГМУ»

Смоленская Ольга Георгиевна (г. Екатеринбург), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «УГМУ»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова»

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «РГМУ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Chukaeva I.I., MD, DMSci, professor

Baryshnikova G.A., MD, DMSci, professor

Bodnya O.S., MD, PhD

Vizel A.A., MD, DMSci, professor

Vorobyova O.V., MD, DMSci, professor

Gendlin G.E., MD, DMSci, professor

Gromova O.A., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M.V., MD, DMSci, professor

Isakov V.A., MD, DMSci, professor

Korsunskaya I.M., MD, DMSci, professor

Larina V.N., MD, DMSci, professor

Mkrtumyan A.M., MD, DMSci, professor

Nikiforova G.N., MD, DMSci, professor

Orlova N.V., MD, DMSci, professor

Ostroumova O.D., MD, DMSci, professor

Svistushkin V.M., MD, DMSci, professor

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Smetanin A.G., MD, DMSci, professor

Smolenskaya O.G., MD, DMSci, professor

Struk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A.I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И.С., Фомина М.Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. — 2016. — Том 1 (Современная поликлиника), № 8. — С. 24–27.

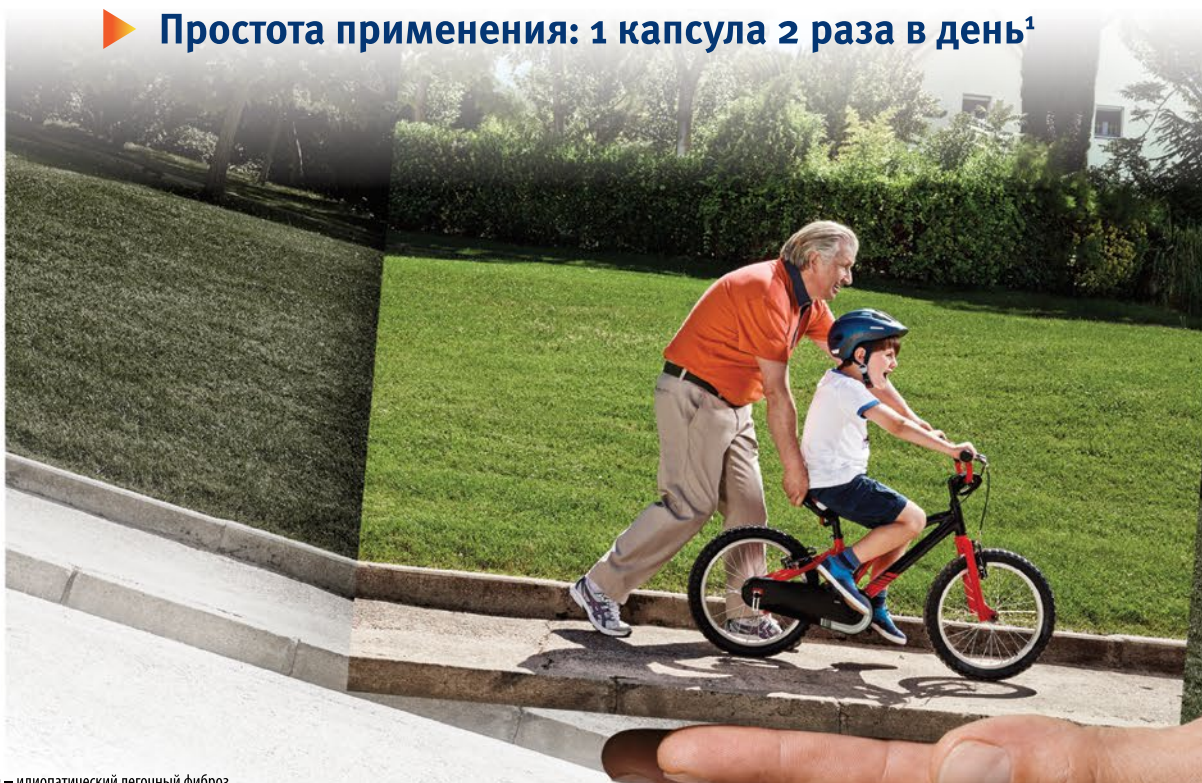
Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты **medalfavit@mail.ru**.

ИЗМЕНЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

ВАРГАТЕФ® нинтеданиб замедляет прогрессирование у подавляющего большинства пациентов с различными фенотипами ИЛФ*¹⁻¹⁰

- ▶ Уменьшает скорость снижения функции легких на 50%²
- ▶ Снижает риск обострений ИЛФ на 47%¹⁰
- ▶ Снижает риск смерти от ИЛФ на 30%^{4,8}
- ▶ Контролируемый профиль безопасности^{1,2,4,10}
- ▶ Простота применения: 1 капсула 2 раза в день¹



*ИЛФ — идиопатический легочный фиброз.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВАРГАТЕФ®

Рег. уд. № ЛП-002830. **Торговое название:** ВАРГАТЕФ®. **МНН:** нинтеданиб (nintedanib). **Лекарственная форма и описание:** мягкие капсулы 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфонат, капсулы препарата содержат в своем составе соевый лецитин. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство — протеинкиназа ингибитор. **Код АТХ:** L01XE31. **Фармакологические свойства.** Нинтеданиб — тройной ингибитор ангиогенеза, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Конкурентно взаимодействует с ТПО-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, которая крайне важна для пролиферации, выживания эндотелиальных и периваскулярных клеток, а также для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). **Показания к применению.** Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу, сое или арахису или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести и тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), т.к. отсутствует опыт применения; активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует). **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антиагрегантами, венозные тромбозы, перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная гипотензия; венозные тромбозы, перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальным хирургическим вмешательствам; артериальная гипотензия. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** ВАРГАТЕФ® не должен применяться во время беременности и в период кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением нинтеданиба, были диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение уровня ферментов печени. ЖКТ: очень часто — диарея, тошнота, боль в области живота; часто — рвота. Гепатобилиарная система: очень часто — повышение уровня печеночных ферментов; часто — повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); нечасто — повышение активности щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина и др. **Особые указания.** Диарея — адекватная гидратация и антидиарейные лекарственные средства, например лоперамид, следует начинать при появлении первых признаков. Тошнота и рвота. В случае сохранения симптомов тошноты и рвоты, несмотря на симптоматическое лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или прекращение терапии. Нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести применение препарата ВАРГАТЕФ® не рекомендуется. В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) должны получать сниженную дозу препарата ВАРГАТЕФ®. Рекомендуется оценивать активность печеночных трансаминаз и концентрацию билирубина до начала терапии препаратом ВАРГАТЕФ®, а затем периодически или по клиническим показаниям. В случае повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом ВАРГАТЕФ® и проводить мониторинг состояния пациента. Если повышение каких-либо показателей функции печени связано с клиническими симптомами поражения печени, например желтухой, лечение препаратом ВАРГАТЕФ® следует окончательно прекратить. Как только показатели трансаминаз вернутся к исходному уровню, лечение препаратом ВАРГАТЕФ® можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть повышена до полной дозы (150 мг 2 раза в день). Артериальная гипотензия. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая известное заболевание коронарных артерий. Следует рассмотреть возможность прерывания в лечении пациентов, у которых развились симптомы острой ишемии миокарда. Перфорации ЖКТ. ВАРГАТЕФ® может применяться только как минимум через 4 недели после больших хирургических вмешательств. В случае возникновения гастроинтестинальной перфорации терапия препаратом ВАРГАТЕФ® должна прекратиться. **Влияние препарата на способность управления транспортными средствами, механизмами.** Во время применения препарата ВАРГАТЕФ® пациентам нужно рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в AL/AL блистер, 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке в сухом месте при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

¹ OFFY summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH, January 2015. 2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. for the INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;368(22):2071-2082. 3. Cottin V, Targuier H, Richeldi L, et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS trials. Abstract presented at the 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis, Montreal, Canada, September 28-30, 2014. Available at: <http://iclf.com/conference/index.php/2014/ICLFF/programme/view/151>. Accessed June 11, 2015. 4. Cottin V. Nintedanib: a new treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Invest (Lond). 2015;57(14):432-5. 5. Kolb M, Richeldi L, Kimura T, Swanson S, Hoffman C, du Bois RM. Effect of baseline FVC on decline in lung function with nintedanib in patients with IPF: results from the INPULSIS trials. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society International Conference, Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A1022. Accessed August 5, 2015. 6. Raghu G, Wabi A, Nicholson AG, et al. Consistent effect of nintedanib on decline in FVC in patients across subgroups based on HRCT diagnostic criteria: results from the INPULSIS trials in IPF. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society International Conference, Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2015.191.1_MeetingAbstracts.A1022. Accessed August 5, 2015. 7. Cottin V, Inoue Y, Richeldi L, et al. Effect of baseline FVC on decline in lung function with nintedanib: results from the INPULSIS trials. Abstract presented at the European Respiratory Society International Congress, Munich, Germany, September 6-10, 2014. Available at: http://erj.sanofi.com/content/44/suppl_38/1907-short. Accessed August 5, 2015. 8. Keating GM. Nintedanib: a review of its use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs. 2015;75(10):1131-1140. 9. Bonaldi E, Swanson S, Wabi A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. Drug Des Dev Ther. 2015;9:407-419. 10. Richeldi L, Cottin V, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. Res Med. 2016; doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.



2017 год объявлен Годом борьбы с идиопатическим легочным фиброзом

Каждый вдох — это жизнь

Во Всемирный день борьбы с орфанными заболеваниями Российское респираторное общество выступило с инициативой объявить 2017-й год Годом борьбы с идиопатическим легочным фиброзом.

Правительство РФ, Министерство здравоохранения и научно-практическое сообщество проводят огромную работу по повышению доступности лечения и улучшению качества жизни людей, страдающих от редких заболеваний. Создана и успешно реализуется национальная программа по борьбе с редкими заболеваниями. «Принято считать, что Россия всегда отстает от зарубежных достижений в области медицины. Однако можно с уверенностью сказать, что наша программа оказания помощи пациентам, страдающим редкими заболеваниями, — одна из наиболее эффективных в Европе», — говорит главный терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, председатель Правления Российского респираторного общества, академик РАН Александр Григорьевич Чучалин.

В июле 2015 года Министерство здравоохранения РФ зарегистрировало в России первый специализированный антифибротический препарат для терапии идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) — тяжелого социально значимого недуга, приводящего к значительному ухудшению качества жизни пациента и впоследствии к летальному исходу. «Заболевания легких не ограничиваются такими известными болезнями, как астма, ХОБЛ и пневмония. Большое значение имеют



так называемые редкие формы легочной патологии, в том числе идиопатический легочный фиброз, — отмечает главный внештатный специалист-пульмонолог г. Москвы Андрей Станиславович Белевский. — Несмотря на их „редкость“, бремя этих болезней велико: пациенты часто лежат в больницах, продолжительность их жизни невелика, расходы на лекарства высоки. Вот почему в последнее время им уделяется особое внимание, тем более что появляются инновационные препараты, способные продлить жизнь пациентов и существенно улучшить ее качество. Лечение таких форм болезней — весьма ответственная задача: от правильного установления диагноза до точно назначенной терапии».

Что такое ИЛФ?

Сегодня в мире насчитывается около трех миллионов пациентов, страдающих идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Это специфическая, постоянно прогрессирующая форма поражения легких, при которой их ткани уплотняются, рубцуются, теряют эластичность и способность захватывать и переносить в кровь кислород (при морфологическом исследовании переродившиеся ткани легких выглядят как плотная губка или жвачная резина). Нарушение дыхательной функции неизбежно приводит к нарастающим системным сбоям в работе всего организма и инвалидизации больного. ИЛФ характеризуется чрезвычайно неблагоприятным прогнозом: смертность от него выше, чем от большинства форм онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, простаты, некоторые формы лейкемии и лимфомы.

Точные причины возникновения идиопатического легочного фиброза науке пока неизвестны, но обнаружены факторы риска, способные стать спусковым крючком для его развития. Одни из главных и очевидных факторов риска — курение и неблагоприятные экологические условия, в которых живет, работает (и дышит) человек: холод, загрязнение воздуха, органические и неорганические пыли. На прогрессирование заболевания также оказывают влияние некоторые инфекционные и вирусные заболевания, болезни желудка, диабет и др. Кроме того, современные исследования позволяют говорить о наследственной предрасположенности к легочному фиброзу — почти у 40% пациентов с ИЛФ обнаруживается ряд известных генетических мутаций. Многие ученые предполагают, что отгадка причин возникновения ИЛФ лежит именно в области генетики.

Эпидемиологических исследований в нашей стране не проводилось, но, по мнению экспертов, склонность людей к ИЛФ отличается в различных регионах и популяциях. Один из факторов риска в России — ознобление легких при контакте дыхательных путей с экстремально холодным воздухом. «Распространенность заболевания в РФ, по расчетным данным, составляет около 9–11 случаев на 100 тысяч человек. Пациенты с ИЛФ есть во всех регионах нашей страны, но в связи с активным освоением северных территорий не исключено, что мы будем наблюдать некоторый рост заболеваемости на севере России», — говорит Александр Григорьевич Чучалин.

Отсутствие четких данных о причинах возникновения ИЛФ не дает возможности выстроить эффективную программу профилактики и ранней диагностики. Научные прогнозы свидетельствуют о том, что количество людей с диагнозом ИЛФ в мире будет расти с каждым годом.

Правильная диагностика

Qui bene diagnosticit bene curat (лат.: кто хорошо диагностирует, хорошо лечит) — это высказывание древнеримских врачей в полной мере относится к терапии ИЛФ. Чем раньше врач поставит правильный диагноз и назначит лечение, тем больше будет шансов взять болезнь под контроль, и тем лучше будет прогноз пациента — возможность сохранить продолжительность и качество его жизни.

К сожалению, как и другие редкие заболевания, идиопатический легочный фиброз плохо диагностируется во всем мире. У ИЛФ нет специфических симптомов, врачи первичного звена часто пропускают его, поскольку этот редкий недуг маскируется под другие широко известные заболевания. По мнению специалистов, с гиподиагностикой и неправильной диагностикой сталкиваются около 50% (а по другим данным, до 80%) пациентов. Недостаток информированности о легочном фиброзе у медицинских работников приводит к тому, что почти у каждого второго пациента болезнь определяется уже на поздней стадии, когда возможности терапии крайне ограничены.

«Симптомы ИЛФ — одышка, сухой кашель, хрипы в легких, хроническая усталость и т. д. — похожи на клинические проявления других распространенных болезней: бронхита, астмы, сердечной недостаточности. Недостаток знаний о ИЛФ среди врачей первичного звена приводит к тому, что для установки диагноза почти каждому пациенту приходится пройти не менее трех специалистов. В результате от появления первых симптомов до выявления ИЛФ в среднем проходит не менее 1–1,5 лет. Это критический период, поскольку без должного лечения заболевание быстро прогрессирует — средняя продолжительность жизни больных от момента установления диагноза составляет всего 2–3 года», — го-



ворит заместитель директора НИИ Пульмонологии РАН, член-корреспондент РАН Сергей Николаевич Авдеев.

ИЛФ чаще всего встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет, при этом частота заболевания выше у мужчин, чем у женщин (соотношение полов составляет примерно 1,7 : 1 в пользу представителей сильного пола). Основная жалоба пациентов, с которой они приходят к врачу — одышка во время физических нагрузок. По мере развития заболевания нарастание одышки приводит к потере активности и в конечном счете к инвалидизации больного: он не может произнести фразу, ходить и обслуживать себя. При прогрессировании ИЛФ появляются признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии. Подобная клиническая картина может наблюдаться и при других диффузных заболеваниях легких, и поэтому симптомов недостаточно для установления ИЛФ. Постановка диагноза обычно требует от врача последовательного исключения других заболеваний и проведения компьютерной томографии высокого разрешения легких, а в ряде случаев — биопсии. Точность диагноза возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении и подтверждается многопрофильным (мультидисциплинарным) обсуждением специалистами, имеющими опыт диагностики интерстициальных заболеваний легких.

Из 100 человек, у которых подозревается ИЛФ, около 80–90% им не страдают, утверждают эксперты. Поэтому точная дифференциальная диагностика — залог правильной терапии для каждого из этих пациентов.

Точная терапия

В настоящее время для ИЛФ нет эффективной лекарственной терапии, которая бы полностью излечивала человека или облегчала симптомы заболевания. Единственным шансом на излечение считается пересадка легких, но эта операция возможна всего у 5 % пациентов, причем исход трансплантации при ИЛФ менее благоприятный, чем при других показаниях. Врачи и пациенты считают главной целью терапии ИЛФ максимально продолжительное поддержание функции легких. До недавнего времени лекарственных препаратов, способных изменить течение болезни, не существовало. Прорывом в терапии идиопатического легочного фиброза стал инновационный антифибротический препарат нинтеданиб (тройной ингибитор тирозинкиназы), подавляющий рост клеток и препятствующий образованию фиброзной ткани в легких. Его эффективность и безопасность были подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и практическим опытом применения для лечения пациентов с ИЛФ во всем мире, включая Россию.

«Золотого стандарта» ведения пациентов с ИЛФ пока не существует, но ведущие пульмонологи сходятся во мнении, что лечение должно включать:

- обязательное прекращение курения;
- антифибротическую терапию;
- кислородную терапию;
- легочную реабилитацию;
- вакцинацию (профилактику инфекций, приводящих к обострениям)
- лечение обострений и сопутствующих заболеваний.

Подобная модель требует создания специализированных референсных центров по лечению заболевания, современных клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом РФ, и единого национального регистра пациентов с ИЛФ.

Единый регистр

Лечение больного с редким заболеванием (в том числе с ИЛФ) во много раз дороже, чем стоимость терапии пациента с «рутинными» респираторными недугами. Появление новых наукоемких препаратов будет повышать цену лечения во всем мире, а государства всех стран будут искать эффективные решения по финансированию (софинансированию) терапии пациентов с диагнозом ИЛФ. По данным Российского респираторного общества, в России из 1 тысячи находящихся на наблюдении пациентов с ИЛФ только 30 получают специфическую антифибротическую терапию. Это во многом связано с отсутствием в нашей стране единой базы пациентов с ИЛФ — национального регистра. Работа по его созданию в настоящее время ведется Российским респираторным обществом при активном содействии компании «Берингер Ингельхайм», предоставившей инструменты и технологии для реализации данного проекта.

«Регистр пациентов позволит аккумулировать, систематизировать и обрабатывать информацию о каждом пациенте с диагнозом ИЛФ на каждом этапе его наблюдения в каждом регионе нашей страны. Он необ-

ходим не только для понимания эпидемиологии ИЛФ и внедрения единых стандартов диагностики, но и для облегчения доступа специалистов к новейшей информации по терапии заболевания», — говорит Андрей Станиславович Белевский.

Если пациент попал в регистр, он известен обществу, доктору и государству. Регистр пациентов позволит понять реальное количество людей с диагнозом ИЛФ, оценить эффективность диагностики и лечения и реализовать индивидуальный подход к терапии каждого пациента. «Это даст органам управления здравоохранением возможность получать объективные данные для адекватного планирования диагностических мероприятий и оптимизации расходов на лекарственное обеспечение. Что, безусловно,



позволит значительно облегчить финансовое бремя государства по борьбе с этим социально значимым заболеванием», — комментирует Лариса Дмитриевна Попович, кандидат биологических наук, директор Института экономики здравоохранения — Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», директор Независимого института социальных инноваций.

Несмотря на научные достижения последних лет, мы все еще очень мало знаем об идиопатическом легочном фиброзе — природе его возникновения, законах протекания и возможности излечения. Благодаря появлению инновационной терапии люди с этим диагнозом могут жить дольше, сохраняя достойное качество жизни. Но чтобы сделать следующий шаг к победе над ИЛФ, необходимо повышать уровень информированности о редких заболеваниях среди всего медицинского сообщества — и в первую очередь врачей первичного звена, от которых зависит своевременный диагноз, а значит, судьба пациента.



Лечение деменции у лиц пожилого возраста: возможности препарата ницерголин (Сермион)

О.Д. Остроумова, д.м.н. проф. кафедры¹, проф. кафедры²

О.В. Бондарец, к.м.н., доцент кафедры¹

Е.А. Смолярчук, к.м.н., доцент кафедры²

¹Кафедра факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

Treatment of dementia in elderly: possibility of drug nicergoline (Sermion)

O.D. Ostroumova, O.V. Bondarets, E.A. Smolyarchuk

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A.I. Evdokimov, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

В статье рассмотрены вопросы классификации, распространенности, клинической картины, дифференциальной диагностики деменции и отдельных ее типов (деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой, смешанной деменции). Обсуждаются результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ницерголина, свидетельствующие о его эффективности и безопасности в лечении различных типов деменций и, в частности, смешанных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: деменция, смешанная деменция, ницерголин.

Summary

The article deals with the classification, prevalence, clinical picture, differential diagnosis of dementia and certain types of dementia (dementia in Alzheimer's disease, vascular, mixed dementia). The results of randomized, placebo-controlled studies of nicergoline are discussed, indicating its efficacy and safety in the treatment of various types of dementia and, in particular, mixed cognitive impairment.

Key words: dementia, mixed dementia, nicergoline.

Деменция (лат.: *de* — утрата, *mentos* — ум) — это приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные когнитивные нарушения, выраженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [1]. Полифункциональный характер когнитивных нарушений подразумевает одновременное и независимое друг от друга нарушение нескольких когнитивных функций, например, памяти и речи или памяти и интеллекта и т.п. При этом нарушение каждой когнитивной функции в отдельности оказывает значимое негативное влияние на повседневную жизнь [1]. При деменции пациент частично или полностью утрачивает свою независимость и самостоятельность, нередко нуждается в постороннем уходе [1].

Согласно МКБ-10, критерии деменции включают [2]:

- нарушения памяти — как вербальной, так и невербальной, которые проявляются в неспособности к запоминанию нового матери-

ала, а в более тяжелых случаях в затруднении воспроизведения ранее усвоенной информации. Нарушения должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических тестов;

- нарушения других когнитивных функций — способности к выработке суждений, мышлению (планированию, организации своих действий) и переработке информации. Эти нарушения должны быть объективизированы с помощью соответствующих психологических тестов. Необходимым условием диагноза является снижение когнитивных функций по сравнению с их исходным более высоким уровнем;
- нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохраненного сознания;
- наличие по меньшей мере одного из следующих признаков — эмоциональной лабильности, раздражительности, апатии, асоциального поведения.

Для достоверного диагноза деменции перечисленные признаки должны наблюдаться в течение по меньшей мере шести месяцев; при более коротком наблюдении диагноз может быть предположительным.

Согласно DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) деменцию диагностируют при нарушении памяти в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих расстройств: афазией, апраксией, агнозией и нарушением регуляторных функций, приводящих к функциональному дефекту [3, 4].

В последние годы эти диагностические критерии нередко подвергаются критике из-за выделения нарушений памяти в качестве самостоятельного и облигатного диагностического критерия деменции: при некоторых формах деменции, например, при некоторых вариантах сосудистой деменции мнестические нарушения выражены незначительно или даже отсутствуют [1, 5]. Следует особо отметить, что важнейшим кри-

терием диагностики деменции является дезадаптация в повседневной жизни [1, 5].

На основании степени дезадаптации в повседневной жизни выделяют легкую, умеренную и тяжелую деменцию [1]. При легкой деменции нарушены наиболее сложные виды деятельности — такие как работа, социальная активность, увлечения и хобби. В пределах собственного дома пациент остается вполне адаптированным, самообслуживание не страдает. Такие пациенты редко нуждаются в помощи, они могут быть предоставлены сами себе большую часть дня [1]. Умеренная деменция характеризуется появлением трудностей в пределах собственного дома. Нарушается пользование бытовой техникой, дверным замком и др. Самообслуживание обычно не нарушается, однако больные часто нуждаются в подсказках и напоминаниях, поэтому могут быть предоставлены сами себе лишь на непродолжительное время [1]. О тяжелой деменции свидетельствует формирование постоянной зависимости от посторонней помощи. Пациенты не могут обслужить себя, самостоятельно одеться, принимать пищу, выполнять гигиенические процедуры [1].

Распространенность деменции в европейской популяции составляет в среднем 6,4% (по данным мета-анализа 11 европейских популяционных исследований) [5, 6]. Число пациентов с деменцией, начиная с возраста 65–69 лет, удваивается каждые пять лет и достигает 28,5% в возрасте 90 лет и старше [6]. Заболеваемость деменцией, по данным мета-анализа восьми популяционных исследований, в Европе составляет 19,4 случая на 1 тысячу человек в год, при этом она также варьирует в зависимости от возраста: от 2,4 (в возрасте 65–69 лет) до 70,2 на 1 тысячу человек (в возрасте 90 и более лет) [5, 6].

Деменция — это синдром, который может развиваться при различных заболеваниях головного мозга, всего таких заболеваний около 100 [1]. Безусловными лидерами среди причин деменции являются болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярные заболевания (сосудистая деменция [СД]), смешанная деменция (БА в сочетании с цереброваскулярными

расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Перечисленные заболевания являются основой 75–80% деменций у пожилых лиц [1, 3, 7–9].

БА (синоним деменции альцгеймеровского типа) — это хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется нарушениями памяти и других когнитивных функций [1]. В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в мозговой ткани τ -белка и β -амилоида [5]. Данное заболевание является причиной не менее 35–40% деменций. Распространенность БА в возрастной группе 65–85 лет составляет 2–10%, а среди лиц старше 85 лет — 25% [10–12]. БА — заболевание с многофакторной этиологией. Согласно современным представлениям существует генетическая предрасположенность (мутации гена, кодирующей предшественник амилоидного белка, 21-я хромосома либо метаболизирующие его ферменты) к БА, однако для ее клинической реализации необходимо также неблагоприятное воздействие внешних средовых факторов [1, 5]. Согласно наиболее обсуждаемой на сегодняшний день «амилоидной гипотезе» отправной точкой патогенеза БА является нарушение метаболизма предшественника амилоидного белка [1]. Основным диагностическим признаком БА является характерная клиническая картина деменции: нарушения памяти на недавние события в сочетании с другими когнитивными расстройствами в отсутствии очаговой неврологической симптоматики [1]. Используют диагностические критерии МКБ-10 и диагностические критерии NINCDS-ADRDA (Американского национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Общества болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств) [1, 2, 13].

СД представляет собой комплексное нарушение когнитивных функций, выраженное в значительной степени и существенно влияющее на повседневную деятельность, которое развивается в результате острых нарушений мозгового кровообращения и (или) хронической недостаточности мозго-

вого кровоснабжения головного мозга, формирующих синдром дисциркуляторной энцефалопатии [1].

По данным эпидемиологических исследований, сосудистая этиология в чистом виде лежит в основе 10–15% деменций в пожилом возрасте [1, 10]. По данным цитируемого выше мета-анализа 11 европейских исследований, на долю СД приходится 15,8% случаев деменции [6]. Развитие СД может быть связано с различными этиологическими факторами, главными из которых являются наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца, коагулопатии и пр. [5]. СД представляет собой гетерогенную группу состояний, общим для которой является развитие деменции вследствие нарушения кровоснабжения головного мозга [5]. В основе СД могут лежать различные морфологические изменения: множественные, реже одиночные территориальные корковые инфаркты, вызванные окклюзией крупных мозговых артерий; мелкие инфаркты или микроинфаркты, поражающие субкортикальное белое вещество, базальные ганглии или таламус (лакунарный статус) либо диффузное поражение белого вещества, отражающее патологию мелких мозговых артерий, а также внутримозговые кровоизлияния [5].

Диагностические критерии СД по МКБ-10 включают [1, 2]:

1. наличие синдрома деменции;
2. неравномерное поражение высших мозговых функций (более тяжелое поражение одних когнитивных сфер и относительная сохранность других);
3. признаки очагового поражения мозга (односторонний спастический парез конечностей, анизорефлексия, симптом Бабинского, псевдобульбарный паралич), по крайней мере, один из них;
4. признаки сосудистого поражения головного мозга (анамнестические, клинические и [или] инструментальные).

В отличие от БА, нарушения когнитивных функций сосудистого генеза характеризуются преобладанием в клинической картине наруше-

ний лобных регуляторных функций: снижение активности, концентрации и устойчивости внимания, способности к планированию и организации деятельности, а также при переключении внимания с одной задачи на другую [1]. При этом память на события жизни долго остается относительно сохранной. При БА, напротив, прогрессирующее нарушение памяти на события жизни являются наиболее ранним и выраженным симптомом нарушений когнитивных функций. Важную роль в дифференциальной диагностике имеют методы нейровизуализации. При БА выявляют признаки церебральной атрофии, наиболее выраженные в височно-теменных отделах, в то время как при СД имеются лейкоареоз и (или) множественные мелкоочаговые изменения [1].

Под смешанной деменцией (СмД) понимают деменцию, развивающуюся при сочетании сосудистого и первичного дегенеративного (чаще альцгеймеровского) поражения головного мозга [1]. Хотя следует признать, что понятие смешанной деменции достаточно расплывчато, и до настоящего дня не существует каких-либо четких критериев этого состояния. Данные о распространенности СмД сильно варьируют, однако, без сомнений, СмД относится к наиболее распространенным этиопатогенетическим вариантам деменции в пожилом возрасте. Согласно патоморфологическим данным, СмД составляет от 6 до 77 % случаев деменции [1, 14, 15]. Также по данным патоморфологических исследований, не менее 50 % больных с БА имеют ту или иную цереброваскулярную патологию, а около 80 % больных с сосудистой деменцией имеют нейродегенеративные изменения различной степени выраженности [16]. Даже при постинсультной деменции только около 40 % случаев можно было отнести на счет сосудистого заболевания, тогда как минимум у трети больных она была обусловлена сопутствующей БА [17, 18]. Прижизненно 10–15 % деменций диагностируются как СмД [1].

Такое частое сочетание объясняют общностью факторов риска (пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь

сердца, нарушения ритма сердца, носительство гена апоЕ4, атеросклероз, ожирение, курение и др.) и некоторых патогенетических механизмов БА и СД [19, 20].

Рассмотрим возможные варианты взаимоотношения сосудистого и дегенеративного процессов. Дегенеративные и сосудистые изменения могут [21]:

- не вступать во взаимодействие, если один или оба компонента оказываются асимптомными;
- оказывать аддитивное действие (клиническая картина становится итогом суммации проявлений обоих процессов);
- оказывать синергическое действие (проявление одного патологического процесса усиливает проявления другого, либо оба процесса взаимно усиливают проявления друг друга);
- оказывать конкурирующее действие (симптоматика одного патологического процесса «маскирует» проявление другого патологического процесса).

Дегенеративные и сосудистые процессы могут вызывать поражение одних и тех же нейронных кругов, но на разных уровнях, инфаркты в этом случае обычно локализуются в стратегических зонах мозга [21]. Так, сосудистое поражение дорсомедиальной области таламуса, связанной с холинергическими нейронами передне-базальных отделов, может усугублять дефект у больных с субклинически развивающейся БА. Хотя при чистых поражениях таламуса дефект бывает относительно ограниченным и связанным преимущественно с нарушением внимания [21].

Современные представления о механизмах развития БА и СД позволяют предполагать, что взаимодействие между сосудистым и дегенеративным процессами выходит за рамки аддитивного эффекта и приобретает характер синергизма за счет взаимодействия на уровне промежуточных звеньев патогенеза [21]. В результате цереброваскулярное заболевание и БА могут формировать своего рода порочный круг, основными патогенетическими звеньями которого являются:

снижение реактивности микрососудов (наблюдаемое как при цереброваскулярной патологии, так и в меньшей степени при БА); ишемия; нейрогенное воспаление; нарушение клиренса и накопление бета-амилоида, который, с одной стороны, инициирует нарушение метаболизма тау-протеина с формированием в нейронах нейрофибриллярных клубочков, а, с другой, приводит к усугублению микроваскулярных нарушений [21–23]. Указанный порочный круг предопределяет более обширное поражение мозгового вещества при СмД [16, 24, 25].

В клинической картине СмД имеются симптомы и БА, и хронической сосудистой мозговой недостаточности. Обычно она формируется у больных после 65–70 лет, длительно страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Диагностика СмД базируется на наличии у пациента деменции и одновременном присутствии клинических, инструментальных и морфологических признаков БА и СД [1, 2]. В отличие от БА, СмД уже на стадии легкой деменции характеризуется сочетанием нейропсихологических симптомов патологии передних и задних отделов коры головного мозга. При БА лобная дисфункция развивается относительно поздно, в то время как на начальных стадиях БА присутствуют в основном нарушения памяти, пространственного гнозиса, праксиса и речи. При СмД определяются также различной степени выраженности нарушения походки, псевдобульбарные расстройства, другая очаговая неврологическая патология, что нехарактерно для БА. В отличие от СД, СмД характеризуется выраженным прогрессирующим нарушением памяти первичного характера. При смешанной деменции также часто развивается несоответствие между тяжестью деменции и выраженностью сосудисто-мозговой недостаточности по данным клинического и инструментального обследования [1].

СмД принято диагностировать при одновременном выявлении клинических и (или) нейровизуализационных признаков как БА, так и цереброваскулярного заболевания [21, 26]. Однако простая констатация одновременного

наличия сосудистых очагов (как ишемических, так и геморрагических) или лейкоареоза и церебральной атрофии по данным КТ или МРТ не может служить основанием для диагностики смешанной деменции.

О. С. Левин [21] сформулировал критерии смешанной деменции следующим образом:

1. наличие когнитивного дефицита, по профилю и динамике характерного для БА, в сочетании с анамнестическими данными и (или) неврологическим дефицитом, указывающими на цереброваскулярное заболевание и (или)
2. сочетание МРТ изменений, характерных для БА (в первую очередь атрофия гиппокампа) и СД (лейкоареоз, лакуны, инфаркты), особенно если имеются нейровизуализационные признаки цереброваскулярного заболевания, недостаточные для объяснения имеющегося у пациента когнитивного дефицита.

Основным принципом диагностики СмД должно быть соответствие между характером, степенью и локализацией нейровизуализационных изменений и клиническими (когнитивными, поведенческими, двигательными) нарушениями с учетом установленных клинко-нейровизуализационных корреляций. Например, выраженности атрофии височно-теменной области и гиппокампа должны соответствовать определенные нарушения памяти, речи и зрительно-пространственных функций, а наличие лейкоареоза — когнитивные или двигательные нарушения подкоркового (лобно-подкоркового) типа [21]. Кроме того, важное значение имеет оценка течения: например, несоответствие сосудистому очагу стойкость остро развившихся когнитивных нарушений также указывает на возможность СмД [21]. Таким образом, одновременный анализ клинических и нейровизуализационных проявлений способствует диагностике «смешанной» деменции и оценке вклада каждого из заболеваний в итоговую клиническую картину [21].

Принципы лечения и схемы применения лекарственных препаратов схожи при СмД, БА и СД [1].

Хотелось бы подчеркнуть, что главным является коррекция модифицируемых факторов риска, также важно замещение нейротрансмиссивного дефицита [1, 21]. Даже если цереброваскулярный процесс не является ведущим фактором развития деменции, он может способствовать прогрессированию когнитивного дефекта и нуждается в коррекции в той же степени, как и при «чистой» СД [21]. Поэтому лечение должно быть направлено на коррекцию сосудистых факторов риска и должно включать применение антигипертензивных препаратов (при наличии артериальной гипертензии), статинов, по показаниям антиагрегантов и (или) антикоагулянтов. Особое значение может иметь применение статинов, которые не только способствуют нормализации липидного профиля, но и, как показывают экспериментальные данные, оказывают противовоспалительный и антитромбогенный эффект, снижают накопление бета-амилоида в мозге, улучшают функцию эндотелия и повышают реактивность мозговых сосудов [21].

Если у пациента есть когнитивный дефицит, который обусловлен, с одной стороны, холинергическими нарушениями, с другой, сосудистыми, показано назначение препаратов, действующих на оба компонента, то есть и при болезни Альцгеймера, и при сосудистой деменции. К таким препаратам относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты N-метил-D-аспартат-рецепторов, сосудистые препараты [1,21].

Ницерголин (Сермион) — полусинтетическое производное алкалоида спорыньи, обладает высокой степенью родства с α -1-адренорецепторами и с 5-HT_{1A}-рецепторами к серотонину, средней степенью родства с альфа-2-адренорецепторами и рецепторами серотониновыми 5-HT_{2A}-рецепторами, а также низкой или незначительной степенью родства к дофаминовым D₁- и D₂- и мускариновым M₁- и M₂-рецепторам [27–31].

Ницерголин обладает линейной фармакокинетикой, он быстро и практически полностью всасывается после перорального приема [27–29, 31]. Прием пищи не оказывает

существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Максимальная концентрация в плазме (T_{max}) достигается через три часа после перорального приема 30 мг препарата. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ницерголина составляет 15 часов. Ницерголин выводится в форме метаболитов, почками 80 % от общей дозы, через желудочно-кишечный тракт 10–20 %. Исследования доз позволили определить, что наиболее эффективной дозой является 60 мг, принимаемые по 30 мг два раза в день [27–29,31].

Благодаря альфа-адреноблокирующему действию Ницерголин вызывает снижение сосудистого сопротивления, увеличение артериального кровотока и приводит к улучшению кровоснабжения головного мозга и других частей тела органов и тканей [27–29, 31]. Ницерголин также оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиссивные системы, увеличивая активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической систем. Препарат обладает комплексным механизмом действия, он оказывает ряд эффектов [27–29, 31]:

1. вазоактивный (улучшает мозговое и периферическое кровообращение с альфа-адреноблокирующим, а также активирующим метаболизм действием; уменьшает сосудистое сопротивление; увеличивает артериальный кровоток и потребление кислорода и глюкозы тканями мозга);
2. антиагрегантный (уменьшает агрегацию тромбоцитов и улучшает реологические показатели крови);
3. ноотропный (улучшает когнитивные, неврологические и поведенческие функции; нормализует биоэлектрическую активность мозга; сокращает время реакции; корригирует негативную психопатологическую симптоматику);
4. нейропротективный (повышает выживаемость нейронов при гипоксии; предупреждает развитие апоптоза — гибель клеток; оказывает антиоксидантное действие);
5. полинейромедиаторный (оказывает альфа-адреноблокирующее

действие; улучшает холинергические функции, повышает содержание ацетилхолина; улучшает обмен дофамина и норадреналина; улучшает нейротрансмиссию);

6. метаболический (увеличивает потребление глюкозы тканью мозга; улучшает церебральный метаболизм; улучшает обмен кальция и магния в центральной нервной системе).

Проводены целый ряд клинических исследований эффективности и безопасности ницерголина (Сермион®), в которых было показано, что препарат эффективен и при болезни Альцгеймера, и при СД. Все клинические исследования ницерголина (Сермиона) были тщательно спланированы, рандомизированы и проводились двойным слепым методом под контролем плацебо [32–40].

Так, в итальянском двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 315 пациентов с легкой и умеренной деменцией [32]. Ницерголин применяли в дозе 60 мг в сутки, период наблюдения составил шесть месяцев. В этом исследовании для оценки когнитивных способностей и поведения использовали гериатрическую шкалу клинической оценки Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG), в которой оцениваются 18 симптомов, распределенных на пять групп (нарушения когнитивных способностей, аффективные расстройства, апатия, межличностные отношения, соматические жалобы), по семибальной шкале: от присутствующего (1) до тяжелого (7). Девятнадцатый пункт шкалы оценивает общую оценку терапевтом состояния пациента. В группе ницерголина по сравнению с группой плацебо в конце периода наблюдения зафиксировано достоверно ($p < 0,001$) большее улучшение по всем показателям шкалы SCAG. Общая оценка состояния пациента на фоне терапии ницерголином по сравнению с плацебо достоверно улучшилась уже через три месяца, а через шесть месяцев эти различия возросли еще больше [32]. В другом двойном слепом многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании было выявлено,

что средний показатель по всем шкалам SCAG сократился на 29% после шести месяцев лечения ницерголином (20 мг три раза в день) [33].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании W. M. Herrmann и соавт. [34], которое также длилось шесть месяцев, приняли участие 136 больных 55–85 лет с мультиинфарктной деменцией (согласно критериям DSM III) легкой и умеренной степеней. Ницерголин назначали по 30 мг два раза в сутки, и оценивали его эффективность по шкалам SCAG и MMSE (Mini-Mental State Examination questionnaire). В конце периода наблюдения различия между ницерголином и плацебо были достоверны ($p < 0,01$) по обоим шкалам, причем достоверное улучшение состояния больных на фоне лечения ницерголином появилось рано — уже через два месяца. Сходные результаты были получены и в исследовании B. Saletu и соавт. [35].

Эффективность и безопасность ницерголина также изучались в длительном (период наблюдения 12 месяцев) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 108 больных с сенильной деменцией (согласно критериям DSM III–R) легкой и умеренной тяжести [36]. Пациенты получали либо ницерголин 30 мг два раза в день (54 человека), либо плацебо (54 человека). Эффективность лечения оценивали по шкалам SCAG и MMSE через 3, 6, 9 и 12 месяцев. В конце периода наблюдения в группе ницерголина по сравнению с группой плацебо выявлено достоверное улучшение по всем всем критериям шкалы SCAG и общей оценке состояния пациента. Согласно шкале MMSE в группе ницерголина не отмечено прогрессирования когнитивных нарушений.

В двух двойных слепых рандомизированных клинических исследованиях изучали эффективность ницерголина у пациентов пожилого возраста с БА [37, 38]. В одном из них участвовали 150 больных [37], в другом 346 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести [38], в обоих исследованиях оценивали влияние шестимесячной терапии ницерголином (30 мг два раза в день) с помощью шкал ADAS, ADAS-

cog и CGI. После шестимесячного лечения когнитивные функции пациентов в группе лечения ницерголином улучшились по сравнению с группой плацебо (–12,9%; $p < 0,01$) [38]. Исследователи оценили состояние 53% больных, принимавших ницерголин, как улучшившееся, и 12% — как ухудшившееся, в то время как состояние 32% пациентов, принимавших плацебо, ухудшилось, и только у 10% пациентов, принимавших плацебо, состояние улучшилось. Последующий этап данного исследования, во время которого большинство пациентов продолжали принимать двойное слепое лечение, позволил выявить тот факт, что после 12 месяцев среднее значение согласно шкале SCAG ухудшилось в большей степени либо с более высокой скоростью в группе пациентов, принимавших плацебо (+4,0), по сравнению с пациентами, принимавшими ницерголин (+2,0) [39, 40].

Во всех цитируемых исследованиях выявлена хорошая переносимость лечения ницерголином [32–40].

Также был опубликован мета-анализ 11 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенный Cochrane Collaboration [41]. В ходе данного мета-анализа оценивали эффективность влияния терапии ницерголином у пациентов с деменцией легкой и умеренной степеней тяжести, которые получали ницерголин по 30–60 мг в сутки. Длительность терапии ницерголином в исследованиях, включенных в мета-анализ, составила от одного месяца до двух лет [41]. Согласно полученным результатам препарат положительно влиял на когнитивные способности и поведение, что подтверждалось улучшением показателей по шкале CGI, причем результаты были сопоставимыми во всех исследованиях. Терапевтический эффект ницерголина проявлялся уже через два месяца лечения, однако существенные результаты в отношении поведенческих симптомов согласно общей шкале SCAG достигались через 6 или 12 месяцев.

По данным шкалы MMSE, ницерголин превосходил препарат сравнения в отношении улучшения когнитивных способностей через 6

и 12 месяцев. В то же время по шкале ADAS (ADAS-cognitive subscale), оценивающей исключительно состояние у пациентов с болезнью Альцгеймера, хотя и не было показано достоверного улучшения, вызванного применением ницерголина на протяжении 6 и 12 месяцев, выявлена тенденция к улучшению общего результата на фоне лечения (взвешенное среднее отличие –1,25; 95-процентный доверительный интервал –3,62, 1,11%; $p = 0,3$).

Средние изменения по шкале SCAG-cog (SCAG-когнитивная вспомогательная шкала) по сравнению с показателями на момент начала лечения ницерголином подтверждают улучшение когнитивных функций при использовании ницерголина 60 мг в сутки по сравнению с плацебо у пациентов с деменцией различной этиологии, в том числе с БА.

Высокая эффективность ницерголина (Сермиона) в сочетании с благоприятным профилем безопасности и переносимости обуславливает целесообразность его применения для лечения пациентов со смешанной деменцией, с СД и БА, его применение способствует восстановлению неврологических и когнитивных функций, повышению качества жизни пациентов и поддержанию их социальной независимости.

Список литературы

1. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б., Коберская Н. Н., Э. А. Мхитарян. Деменция. Руководство для врачей. Москва, МЕДпресс-информ, 2010, 264 с.
2. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10 пересмотр. — Женева, ВОЗ (М.: Медицина по расп. МЗиМП РФ). — 1995. — Т. 1. — С. 315, 317, 320, 510–511.
3. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.). Washington, DC: APA.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision: DSM-IV-TR. — Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
5. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. МЕДпресс-информ, 2010, 255 с.
6. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe. *Neurology*, 2000; 72: 310–314.
7. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Диагностика деменции. Методические рекомендации. М., 2004, 16 с.
8. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005, 71 с.
9. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*, 2006; 11, приложение 1: 4–12.
10. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н. Н. Яхно. М., 2002, 85 с.
11. Дамулин И. В., Яхно Н. Н. Дегенеративные заболевания с когнитивными расстройствами. В кн. «Болезни нервной системы». Под ред. Н. Н. Яхно, 2005, Т. 2, С. 189–207.
12. Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *J. Am. Psych.*, 1998; 6: 3–18.
13. McKahn G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of NINCDS ADRDA Work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984; 34: 939–944.
14. Kalara R. N., Kenny R. A., Ballard C. et al. Towards defining of neuropathological substrates of vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 2004; 226: 75–80.
15. O'Connor D. Epidemiology. / A. Burns et al (eds). Dementia. 3-d ed. New York, Holder Arnold, 2005; 16–23.
16. Zekry D., Hauw J. J., Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002; 50: 1431–1438.
17. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M. A., Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 752–759.
18. Snowdon D. A., Greiner L. H., Mortimer J. A., et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997; 277: 813–817.
19. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. cerebrovascular disease, the Apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke*, 1996; 27: 2230–2235.
20. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *Br. Med. J.*, 2001; 322: 1447–1451.
21. Левин О. С. Современные подходы к диагностике и лечению смешанной деменции //Трудный пациент. — 2014. — Т. 12. — С. 45–50.
22. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease? *Neurology*. 2007; 68: 1730–1732.
23. Girouard H., Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. *Stroke and Alzheimer disease*. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 328–335.
24. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5: 347–360.
25. Roman G. C., Kalara R. N. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol aging*. 2006; 27: 1769–1785.
26. Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250–260.
27. Морозов П. В. Клиническое применение Сермиона (ницерголина). *Consilium Medicum (прил.)*, 2010; 9: 43–47.
28. Alvarez-Guerra M, Bertholom N, Garay RP. Selective blockade by nicergoline of vascular responses elicited by stimulation of alpha1A-adrenoceptor subtype in the rat. *Fundam. Clin. Pharmacol* 1999; 13 (1): 50–8.
29. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., Logina I., Milanov I. G., Popescu D. C., Solomon A. Therapeutic use of nicergoline. *Clin. Drug Investig.*, 2008; 28 (9): 533–552.
30. Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A., Sanchez V., Fernandez-Tome P., Leza J. C., et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. of Dis.* 2005; 18: 336–345.
31. Secades J Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev. Neurol.* 2011; 52 (Suppl. 2): S1–S62.
32. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G.. Nicergoline in mild to moderate dementia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37 (4): 295–302.
33. Nicergoline Cooperative Study Group. A double-blind randomized study of two ergot derivatives in mild to moderate dementia. *Curr. Ther. Res.* 1990; 48 (4): 597–612.
34. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M.. A multicenter randomized doubleblind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multiinfarct dementia. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1997; 8 (1): 9–17.
35. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology* 1995; 117 (4): 385–95.
36. Nappi G, Bono G, Merlo P, et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia: results of a multi-centre, double-blind, placebocontrolled study. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13 (6): 308–16.
37. Crook TH. Nicergoline in the treatment of probable Alzheimer's disease: preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study [abstract no. 1–12–10]. *J. Neurol. Sci.* 1997; S18.
38. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, et al. Nicergoline in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a European multicentre trial. *Clin. Drug Invest.* 2001; 21 (9): 621–32.
39. Bracco L, Bonura ML, Battaglia A, et al. Six-month, multicentre, double-blind trial of nicergoline in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease and its 12-month follow up: preliminary results [abstract no. 18]. *Neurosci. Lett.* 1999; 552 Suppl. 52: S6.
40. Amaducci L, Maurer K, Winblad B, et al. A long-term, double-blind, placebocontrolled efficacy and safety study of nicergoline in patients with mild to moderate Alzheimer's disease [abstract]. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999 Sep; 9 Suppl. 5: S323–4.
41. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database phils and auto-oxidation of brain tissue [abstract] // Rinsho Syst Rev.* — 2001. — 4. — CD003159.



Как минимизировать риски НПВП-индуцированных поражений ЖКТ? Возможная тактика ведения пациента

И. Г. Пахомова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии¹

А. П. Хорошнина, д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

How to minimize risks of NSAID-induced lesions of gastrointestinal tract? Possible tactics of patient management

G. Pakhomova, L. P. Khoroshnina,

North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, North-West Federal Medical Research Centre n. a. V. A. Almazov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются эффективными лекарствами как среди анальгетических средств, так и среди противовоспалительных препаратов, используемых широко в клинической практике. При этом важно подчеркнуть, что основной круг потребителей НПВП в популяции составляют больные с хронической патологией суставов и позвоночника. Вместе с тем при назначении НПВП необходимо учитывать факторы риска развития побочных эффектов. Учитывая тот факт, что основная часть пациентов, принимающих НПВП, это лица пожилого и старческого возраста, у которых часто возникают нежелательные реакции на прием лекарств, в том числе и НПВП, необходим более пристальный контроль при назначении данной терапии с учетом возрастных особенностей. В данной статье будут рассмотрены наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты применения данных лекарственных препаратов, а именно поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-гастроудено- и энтеропатии, а также возможная тактика ведения пациента с целью минимизации рисков развития данной патологии и использования различных терапевтических подходов.

Ключевые слова: НПВП, НПВП-гастроуденопатия, НПВП-энтеропатия, пожилой возраст.

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are effective analgesic drugs among funds and among the antiinflammatory drugs used widely in clinical practice. It is important to emphasize that the main circle of consumers of NSAIDs in a population are patients with chronic disorders of the joints and vertebral column. However, the appointment of NSAIDs must be considered risk factors for side effects. Given the fact that the bulk of patients taking NSAIDs, these are the faces of elderly and senile age, which often arise adverse events to medications, including NSAIDs, need closer control in the appointment of this therapy, taking into account age peculiarities. This article will examine the most common adverse events of these drugs, namely the pathology of the gastrointestinal tract (GIT): NSAIDs-gastroduodenal and enteropathy, as well as possible clinical management of patient to minimise risk of development of this pathology and the use of different therapeutic approaches.

Key words: NSAIDs, NSAID-gastroduodenopathies, NSAID-enteropathy, old age.

Актуальность проблемы

Доля лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями, прежде всего поражением опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем, ныне неуклонно растет. Основным клиническим проявлением наиболее распространенных заболеваний суставов и позвоночника является боль, по причине возникновения которой 60–80 % пациентов в пожилом возрасте не могут вести активный образ жизни. Следовательно, максимально полное и быстрое купирование данного болевого синдрома — первоочередная задача терапии. Однако около 75 % пациентов предпочитают вообще не обращаться к врачу и решать проблему самосто-

ятельно либо «получить помощь» в аптеке у фармацевта-провизора [1]. Вместе с тем хроническая боль не только ухудшает качество жизни, но и сокращает ее продолжительность. Имеются данные о том, что длительно не купируемая боль может привести к нарушениям со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Так, в работе K. Zhu и соавт., которые наблюдали в течение пяти лет пожилых женщин (n = 1484), страдающих от болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, было показано, что риск гибели от кардиоваскулярных осложнений оказался существенно выше среди женщин, испытывающих боли

не менее одного раза в день: ОР 2,13 (1,35–3,34) [2]. Эти данные имеют принципиальное значение, поскольку многие больные пожилого возраста, испытывающие хроническую боль, имеют сопутствующую полиорганную патологию.

Первой ступенью обезболивающей (симптоматической) терапии является применение анальгетиков (парацетамола, при необходимости опиоидов), особенно в дебюте болезни. В дальнейшем в процессе детального обследования и понимания причины возникновения болевого синдрома применение анальгетической терапии зачастую продолжается для обеспечения удовлетвори-

тельного качества жизни больного либо достижения противовоспалительной патогенетической терапии при назначении соответствующей коррекции. Важно подчеркнуть, что после прекращения приема анальгетических препаратов и без назначения патогенетической терапии, уменьшения выраженности боли со стороны суставов и позвоночника не происходит.

Доступным и обоснованным средством не только анальгетической, но и патогенетической терапии острой или хронической боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления при многих заболеваниях и патологических состояниях, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Общеизвестно, что в основе действия НПВП лежит угнетение синтеза простаноидов, которое обусловлено торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента, участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты. НПВП не только обеспечивают значимый противовоспалительный эффект, но и способны влиять как на периферический, так и на центральный механизм ноцицепции. При этом данные препараты имеют существенное преимущество перед иными симптоматическими анальгетическими средствами, что подтверждается результатами экспериментальных исследований [3].

Первоочередное значение при выборе любого лекарственного средства имеет не только высокая эффективность, но и безопасность, что чрезвычайно актуально для пациентов с хронической болью, вынужденных принимать НПВП ежедневно и на протяжении многих месяцев и лет, что особенно важно для лиц старшей возрастной группы, которые зачастую имеют отягощенный полиморбидный фон. Данные обстоятельства диктуют необходимость более пристального внимания к вопросам безопасности и правильного использования препаратов из группы НПВП.

Известны многочисленные побочные эффекты при использовании НПВП [4]:

1. пищеварительная система: эзофагопатия, НПВП-гастропатия, энтеропатия, колонопатия, гепатопатия, функциональная диспепсия;
2. сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, прогрессирование хронической сердечно-сосудистой недостаточности, периферические отеки;
3. мочевыделительная система: снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит;
4. система кроветворения: нарушение агрегации тромбоцитов, повышенный риск кровотечения;
5. дыхательная система: аспириновая бронхиальная астма;
6. опорно-двигательная система: дегенеративное действие на хрящ, прогрессирование остеопороза;
7. нервная система: нарушения функций ЦНС, в том числе забывчивость, неспособность сосредоточиться, бессонница, паранойя, депрессия.

В данной статье будут рассмотрены наиболее часто встречающиеся нежелательные эффекты применения данных лекарственных препаратов — поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-гастроудено- и энтеропатии, а также возможная тактика ведения пациента с целью минимизации рисков развития данной патологии и использования различных терапевтических подходов.

Патогенез НПВП-гастроудено- и энтеропатии

Механизмы возникновения НПВП-индуцированных побочных эффектов обусловлены ulcerогенным действием препаратов на слизистую оболочку ЖКТ. При этом, вне зависимости от локализации эрозивно-язвенного поражения, возможно развитие двух вариантов воздействия препарата: как непосредственного повреждения слизистой оболочки во время всасывания НПВП (что справедливо в отношении ацетилсалициловой кислоты и ее производных), так и связанного с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) — ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты,

которая является предшественником простагландинов, простациклинов и тромбоксанов [5]. Кроме того, возможно повторное попадание активных метаболитов НПВП с желчью в результате печеночной экскреции в двенадцатиперстную кишку и желудок при дуоденогастральном рефлюксе. Арахидоновая кислота, метаболизируясь под влиянием ЦОГ, преобразуется в циклические эндопероксиды и превращается в такие соединения, как простагландины, простациклины и тромбоксаны (простаноиды). ЦОГ-1 («конститутивная» изоформа) постоянно присутствует в большинстве тканей, функционирует как постоянный клеточный фермент и регулирует физиологические эффекты простаноидов в тканях и органах (в первую очередь простагландин Е1), контролирующих желудочную секрецию, и защищают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта при непосредственном участии цитозольной простагландин Е2 синтазы. Экспрессия ЦОГ-2 («индуцированной» изоформы) в норме в большинстве тканей не происходит, но ее уровень существенно увеличивается при повреждении тканей или при воспалении в ответ на действие цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), свободных радикалов кислорода, ряда факторов роста в макрофагах, синовиоцитах, фибробластах, гладкой мускулатуре, хондроцитах и эндотелиальных клетках, в связи с чем ЦОГ-2 считают ответственной за развитие воспаления, боли и лихорадки, в результате чего образуются провоспалительные медиаторы, повышающие проницаемость сосудистой стенки и расширяющие сосуды. Значительно меньше гастротоксический эффект наблюдается при приеме анальгетиков со слабыми противовоспалительными свойствами (ибупрофена и парацетамола) и селективных блокаторов ЦОГ-2 (коксибов) [6].

Существенная роль в патогенезе НПВП-гастропатии отводится индивидуальным особенностям пациента. У большинства людей через несколько часов после приема НПВП отмечается появление геморрагий и эрозий слизистой оболочки желудка. Дальнейшее развитие событий

зависит от индивидуальной реакции организма с развитием патологии по трем вариантам: заживление ранних повреждений, сохранение их в виде эрозий или продолжение разрушения слизистой вплоть до развития истинной пептической язвы.

Выделяют три основных патогенетических механизма негативного воздействия НПВП на кишечный эпителий: 1) местное контактное воздействие препарата на слизистую оболочку после его перорального приема (особо актуальное при использовании кишечнорастворимых форм препаратов [например, аспирин]), повреждение митохондрий, нарушение связей между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенных факторов (бактерий и их токсинов, желчных кислот), и нейтрофильная активация; 2) системные побочные эффекты НПВП после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1); 3) повторное местное проявление токсических свойств препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [7]. Важную роль играет нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке кишечника вследствие подавления синтеза не только простагландинов, но и оксида азота.

Факторы риска развития НПВП-гастродуодено- и энтеропатии

Побочное действие НПВП проявляется не у всех пациентов, принимающих данные лекарственные средства. Объяснение данного феномена связано с наличием факторов риска развития повреждений слизистой оболочки ЖКТ [8]. Важнейшими среди них являются пожилой возраст (старше 65 лет), язвенный анамнез (эпизод желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе), прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы (в том числе низких доз ацетилсалициловой кислоты, АСК), тяжелые сопутствующие заболевания — такие как застойная сердечная недостаточность, сопутствующий

прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя. К этой же группе причисляют и инфекцию *H. pylori*. При этом оценка факторов риска производится с учетом их градации для каждого пациента индивидуально:

- *умеренный риск*: пожилой возраст, язвенный анамнез (редкие рецидивы), прием глюкокортикостероидов, курение и прием алкоголя, инфицированность *H. pylori*;
- *высокий риск*: (язвенный анамнез, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (антиагреганты, антикоагулянты);
- *максимальный риск*: осложненные язвы (кровотечение, перфорация), часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные), комбинация двух и более факторов риска).

В отличие от НПВП-гастропатии, при поражении тонкой кишки факторы риска до конца не изучены. Вместе с тем к наиболее вероятным из них относят пожилой возраст, сопутствующий прием глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, хронические заболевания кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, болезнь Крона).

Клиническая картина

НПВП-гастродуоденопатия может проявляться в разных клинических вариантах, таких как [4]:

1. желудочная диспепсия (10–50 % случаев),
2. клиническая картина гастрита, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе острых язв, кровотечений из эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, реже перфорации язв.

Проявления НПВП-энтеропатии носят неспецифический характер.

Диспепсия, связанная с приемом НПВП

Прием НПВП может ассоциироваться с возникновением различных неприятных ощущений со стороны

верхних отделов ЖКТ (чувство «жжения» и тяжести в эпигастриальной области, тошнота и др.) часто при отсутствии определяемого при эндоскопическом исследовании повреждения слизистой оболочки [9]. По данным эпидемиологических исследований, НПВП вызывают диспепсию гораздо чаще, чем препараты иных фармакологических групп (глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Патогенез диспепсии в большей степени связан с контактным действием НПВП, способностью в определенной степени ускорять или замедлять моторику ЖКТ. Влияние инфицированности слизистой оболочки желудка бактерией *H. pylori* на развитие НПВП-ассоциированной диспепсии не доказано.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ, возникающие при приеме НПВП, носят неспецифический характер. Диспепсию способны вызывать все НПВП, включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, однако на фоне приема селективных НПВП она возникает реже, чем при приеме неселективных НПВП. Это осложнение чаще отмечают у людей с наличием язвы в анамнезе, при поражении пищевода, у пациентов, принимающих высокие дозы НПВП.

НПВП-индуцированные эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки

Отмечается возможное несоответствие симптоматики и эндоскопической картины поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Так, например, при наличии у пациента выраженных жалоб (боли или чувства тяжести в эпигастриальной области, тошноты, рвоты, изжоги и других признаков диспепсии) эндоскопические проявления могут быть минимальны, а при наличии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка клиническая картина может быть стертой. При этом стертость клинической симптоматики у пациентов старших возрастных групп бывает чаще, чем у лиц более молодого возраста, и обусловлена

в первую очередь анальгезирующим эффектом самих НПВП. При этом в пожилом возрасте может отмечаться более тяжелое течение НПВП-гастродуоденитов (ослабление защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны), которое проявляется прежде всего в появлении более значительных размеров язвенного дефекта и высоким риском развития осложнений: кровотечения или перфорации [4]. Ситуация может усугубляться на фоне течения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, сахарного диабета, хронических неспецифических заболеваний легких и других заболеваний, способствующих нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

НПВП-энтеропатия

Клиническая симптоматика НПВП-ассоциированных энтеропатий неспецифична: признаки данной патологии могут быть мало выражены либо вовсе отсутствовать, однако наличие черного жидкого стула (пусть даже однократного) должно всегда настораживать. Чаще всего НПВП-энтеропатия манифестирует осложнениями: хронической железодефицитной анемией, не поддающейся коррекции препаратами железа, и потерей белка (альбумина) через поврежденную слизистую оболочку (протеинуряющая энтеропатия), реже тонкокишечной непроходимостью.

Важно отметить возможность поражения слизистой оболочки толстой кишки при длительном использовании НПВП в виде свечей.

Диагностика

Специфических лабораторных маркеров НПВП-гастродуоденитов нет. Однако, учитывая возможность развития осложнений (кровотечения, перфорации), необходима оценка общего анализа крови, анализ кала на скрытую кровь.

Эзофагогастродуоденоскопия (ФГДС) является основным методом диагностики или исключения НПВП-гастропатии. Обязательна диагностика инфекции *H. pylori*.

Проведение диагностических мероприятий для выявления НПВП-энтеропатии показано больным, регулярно принимающим НПВП, в случае наличия у них клинических симптомов (диарея, метеоризм, абдоминальная боль), признаков кишечного кровотечения или железодефицитной анемии, гипоальбуминемии. Для диагностики поражения слизистой тонкой кишки используют эндоскопические методы, позволяющие визуализировать тощую и подвздошную кишку, — капсульную энтероскопию, для диагностики стриктур применяют энтерографию с контрастным веществом, для диагностики воспаления — кал на кальпротектин. Обязательным является исследование кала на скрытую кровь.

Профилактика и лечение

В соответствии с отечественными клиническими рекомендациями при наличии риска ЖКТ осложнений следует использовать селективные или неселективные НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) (уровень доказательности А). При высоком и максимальном рисках ЖКТ-осложнений показано назначение селективных НПВП в комбинации с ИПП (уровень доказательности А). С профилактической целью в группах риска используются ИПП на протяжении всего приема любых НПВП, включая низкие дозы аспирина [8].

При этом необходимо еще раз подчеркнуть, что для пациентов пожилого возраста, имеющих отягощенный полиморбидный фон, при выборе НПВП важно учитывать не только вопросы эффективности, но и безопасности назначаемых лекарственных препаратов. Вместе с тем хотелось бы отметить, что абсолютно безопасных НПВП не существует, все препараты имеют недостатки и противопоказания.

В настоящее время продолжается активный научный поиск и создание новых лекарственных веществ, способных конкурентно ингибировать ЦОГ-2 и минимизировать риски повреждения ЖКТ (табл. 1). К таким препаратам можно отнести комбинированные препараты, содер-

жащие НПВП и гастропротекторы (мизопростол, ИПП), ингибиторы ЦОГ-2 / ЛОГ-2 (липооксигеназы-2), ингибиторы микросомальной простагландин E_2 синтазы-1 (мПГЕ₂-с1) [10], а также донаторы оксида азота (CINOD), имеющие также и серьезные недостатки [11]. На российском фармацевтическом рынке относительно недавно появился новый препарат из группы оксид азота-ассоциированных НПВП амтолметингуацил (АМГ), обладающий гастропротективным действием (эффекты оксида азота на ЖКТ хорошо известны). И, безусловно, нельзя не упомянуть коксиды (высокоселективные ингибиторы циклооксигеназы ЦОГ-2), продемонстрировавшие снижение рисков гастроинтестинальных нежелательных событий в целом. К сожалению, эти препараты в полной мере не оправдали возлагавшиеся на них надежды: число связанных с их приемом серьезных нежелательных реакций соответствует таковому у неселективных НПВП, таких как диклофенак, а риск серьезных кардиоваскулярных событий значительно превышает таковой у других препаратов [12]. Кроме того, согласно последнему мета-анализу 36 исследований с общим количеством 112 351 пациента было показано, что разница по переносимости со стороны ЖКТ между умеренно селективными НПВП и коксидами отсутствует [13].

Новым словом в снижении рисков нежелательных явлений противовоспалительной терапии является разработка ингибиторов микросомальной простагландин E_2 синтазы-1 — фермента, который обеспечивает конечный синтез простагландина E_2 (основного медиатора воспаления) на одном этапе позже ЦОГ. Данный более избирательный механизм действия не оказывает влияния на синтез других простагландинов, которые выполняют разнообразные физиологические функции. Это позволяет избегать нежелательных явлений, характерных для других НПВП — как со стороны ЖКТ, так и со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Данное явление впервые было описано у оксикамов, однако

Таблица 1
Улучшенные НПВП

Группа	Механизм гастропротекции	Достоинства	Недостатки	Практическое применение
Высокоselectивные ЦОГ-2 ингибиторы	Отсутствие влияния на ЦОГ-1	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений в целом	Не предотвращают риск серьезных ЖКТ-осложнений (кровотечение, перфорация), кардиотоксичны	Да
НПВП + мизопростол	Мизопростол-аналог простагландина	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Гастралгии, диарея	Ограничено
НПВП + ИПП	ИПП-гастропротектор	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Не снижают риск НПВП-энтеропатий	Да
ЦОГ-2 / ЛОГ-2-ингибиторы	Снижение синтеза лейкотриенов в слизистой оболочке (СО)	Базисное действие при остеоартрозе, снижение ЖКТ-осложнений	Недостаточно изучены	Нет
Ингибиторы микросомальной простагландин E2 синтазы-1	Отсутствие влияния на ЦОГ-1 и на цитозольную простагландин E2 синтазу	Избегаются все нежелательные эффекты, связанные с подавлением ЦОГ-1	Недостаточно изучены	Разрабатываются
CINOD	NO-группа, гастропротекция	Снижение частоты ЖКТ-, кардиоосложнений	Гастропротекция не доказана	Нет
АМГ	Комплекс гастропротективных свойств, повышение NO в СО желудка и тонкой кишки	Достоверное снижение частоты ЖКТ-осложнений	Мало крупных рандомизированных клинических исследований (безопасность)	Да

отдельных молекул, селективных к мПГЕ₂-с1, со стабильной фармакокинетикой, к сожалению, получить до сих пор не удалось [10].

Вместе с тем назначение любого препарата, в том числе и из группы НПВП, основывается как на эффективности и безопасности, так и доступности лекарственного средства, особенно когда требуется его длительный прием.

Исходя из вышесказанного, оптимальным подходом к профилактике НПВП-индуцированных поражений ЖКТ является выбор в пользу преимущественно селективных НПВП (например, мелоксикам [Мовалис]) [14, 15].

Известно, что Мовалис, как и другие НПВП, действует на циклооксигеназу, причем преимущественно на ее вторую форму. Именно ЦОГ-2 имеет наибольшее значение при воспалении, в то время как ЦОГ-1 выполняет множество физиологических функций, и ее подавление при использовании неселективных НПВП приводит к побочным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Применение такого селективного ЦОГ-2 ингибитора, как Мовалис позволяет снизить риски развития подобных нежелательных явлений. В то же время противовоспалительное действие препарата обеспечива-

ется не только благодаря давно известному механизму подавления синтеза простагландинов на уровне ЦОГ, но и недавно открытой способности мелоксикама подавлять активность микросомальной простагландин E₂ синтазы-1 — фермента, обеспечивающий конечный синтез простагландина E₂ — основного медиатора воспаления. Кроме этого, данный более избирательный механизм действия не влияет на синтез других простагландинов, выполняющие физиологические функции, что в первую очередь способствует уменьшению риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек [10]. За минувшие годы преимущества Мовалиса были подтверждены многими клиническими испытаниями и огромным опытом его использования в реальной медицинской практике [16].

В России Мовалис появился в 1996 году. В настоящий момент на российском рынке присутствуют как пероральные формы (таблетированные, суспензия), так и инъекционные (№ 3, № 5 и № 50 по 1,5 мл — 15 мг) [17].

Таблетированная форма Мовалис (мелоксикам) выпускается в дозе 7,5 и 15 мг, при приеме препарата максимальная концентрация в крови достигается через 5–6 часов, поэтому

для быстрого купирования болевого синдрома рекомендуется применять парентеральную форму. Данная форма препарата позволяет достичь быстрого анальгетического и противовоспалительного эффекта. При внутримышечном введении Мовалиса снижение боли отмечается уже через 15 мин., а через 30 мин. достигается статистически значимый терапевтический эффект [18]. Отличие инъекционной формы препарата Мовалис от инъекционных форм других НПВП заключается в минимальных местных реакциях при внутримышечном введении. Так, согласно клиническим исследованиям при внутримышечном введении Мовалиса не было зарегистрировано значительного повышения уровня КФК, свидетельствующего о разрушении мышечной ткани, в отличие от некоторых других НПВП, при применении которых отмечаются локальные болевые реакции [19].

У многих больных с хроническими скелетно-мышечными заболеваниями требуется длительная анальгетическая терапия. Поэтому после короткого применения инъекционной формы Мовалиса для получения выраженного обезболивающего эффекта в дальнейшем показан переход на пероральный прием. [20]. Как российские, так и международные исследования показали

эффективность препарата Мовалис для купирования острого болевого синдрома при воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, например, таких как дорсопатия (ишиас, боль внизу спины и другие) и артропатия (плечевой периаартрит и другие), что нашло свое отражение в расширении показаний к применению препарата, которые были зарегистрированы в 2015 году.

Мовалис является крайне популярным препаратом на отечественном рынке, заслужив за 20 лет доверие и врачей, и пациентов. Не последним показателем востребованности мелоксикама в медицине является количество препаратов-дженериков. Так, только в Российской Федерации на фармацевтическом рынке представлены более 25 различных компаний, производящих мелоксикам (www.grls.ru). Однако все перечисленные преимущества в эффективности и безопасности Мовалиса не всегда распространяются на препараты-дженерики [21].

Таким образом, благодаря наличию у Мовалиса двух точек воздействия на воспалительный процесс — преимущественно на ЦОГ-2 и на микросомальную простагландин Е2 синтетазу-1 достигается высокая клиническая эффективность препарата на фоне хорошей переносимости, как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, как при длительном, так и при кратковременном приеме. Поэтому можно говорить о препарате Мовалис как о терапии выбора при лечении как острого, так и хронического болевого синдрома, в том числе и у пациентов со значительными факторами риска развития побочных реакций, в том числе с серьезной коморбидностью [20].

Для решения вопроса профилактики при наличии факторов риска развития НПВП-гастроуденопатии, а также ее лечения в современной клинической практике наиболее эффективными являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [9]. При выявлении эрозивно-язвенных изменений прекращение приема НПВП само по себе не приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии.

Длительность курсовой терапии при локализации небольших язв в двенадцатиперстной кишке должна быть не менее 4–6 недель, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 недель. Среди ИПП с учетом пожилого возраста и возможной полипрагмазии предпочтение стоит отдавать пантопразолу или рабепразолу — препаратам с наименьшим риском лекарственных взаимодействий, в том числе и при совместном назначении с клопидогрелем. Эффективность противоязвенной терапии может быть повышена комбинацией ИПП с препаратами висмута [4].

Важно подчеркнуть также, что согласно консенсусу Маастрихт IV *H. pylori* и НПВП являются независимыми факторами риска развития язвенной болезни и связанных с ней кровотечений. При этом пациентам, планирующим длительный прием НПВП (в том числе и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), необходимо обязательное обследование на *H. pylori* и при наличии инфекции проведение антихеликобактерной терапии с последующим назначением ИПП [22].

Лечение НПВП-энтеропатий

Подходы к медикаментозному лечению НПВП-энтеропатии не разработаны. Применение ИПП не уменьшает риск развития НПВП-энтеропатии. Использование селективных НПВП снижает риск развития или рецидива патологии тонкой кишки [7]. По сравнению с неселективными НПВП, селективные НПВП существенно безопаснее в плане развития НПВП-энтеропатии. Появление на рынке АМГ также позволит существенно снизить повреждения тонкой кишки. По некоторым данным, прием сульфасалазина и коллоидного субцитрата висмута может способствовать уменьшению кровопотери при приеме НПВП. Одновременное назначение НПВП и сульфасалазина в дозе 2 г в сутки редуцирует увеличенную проницаемость кишечного эпителия (индуцированную приемом индометацина). Дополнительное назначение метронидазола (с целью санации кишечника) в дозе 400 мг два раза в сутки семь дней способствует редукции изменений кишечной проницаемо-

сти, вызванной приемом индометацина. Также могут быть назначены препараты нитрофуранового ряда (нифуратель) или невсасывающийся антибиотик рифаксимин.

Возможная тактика ведения пациента пожилого и старческого возраста с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений при приеме НПВП, в том числе и ацетилсалициловой кислоты (АСК), а также терапевтические подходы к коррекции НПВП-гастроэнтеропатии представлены в табл. 2 и 3.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, необходимо еще раз подчеркнуть, что проблема НПВП-индуцированных поражений ЖКТ остается актуальной и может усугубляться возрастными особенностями, сопутствующей патологией, стертой клинической симптоматикой язв и кровотечений. В этой связи первостепенное значение имеют своевременная профилактика и диагностика НПВП-индуцированных повреждений слизистой гастроинтестинальной зоны, а также рациональный и индивидуальный подход к назначению НПВП.

Список литературы

1. Рациональное обезболивание. Звартау Э. Э. Рациональное обезболивание в общей практике: Практическое руководство для врачей. Под ред. акад. РАЕН чл.-корр. РАМН заслуженного деятеля науки РФ профессора А. М. Вейна. — М., 1999: 3–5.
2. Zhu K., Devine A., Dick I., Prince R.L. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women. *Spine*. 2007; 32 (18): 2012–2018. doi.org/10.1097/brs.0b013e318133fb82.
3. Bianchi M., Martucci C., Ferrario P., Franchi S., Sacerdote P. Increased Tumor Necrosis Factor and Prostaglandin E2 Concentrations in the Cerebrospinal Fluid of Rats with Inflammatory Hyperalgesia: The Effects of Analgesic Drugs. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104: 949–954. doi.org/10.1213/01.ane.0000258060.89380.27.
4. Поражения органов пищеварения, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / под общей редакцией А. В. Шаброва, Ю. П. Успенского. — Санкт-Петербург: ИнформМед, 2013. — 283 с.
5. Пахомова И. Г., Хорошинина Л. П. Вновь о проблеме безопасности НПВП. Рациональный выбор препарата. *Consilium Medicum*. 2015; 2 (17): 22–26.
6. Chan F., Lanos A., Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010. (376): 173–179. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Движение к новой цели!



Мовалис® – препарат выбора с двойным противовоспалительным эффектом^{1,2}

Выраженный противовоспалительный эффект и благоприятный профиль безопасности благодаря воздействию на воспаление сразу по двум направлениям:³

- 1 преимущественное подавление циклооксигеназы-2¹**
- 2 ингибирование микросомальной простагландин E₂ синтетазы-1¹**

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки (П N012978/01); суспензия для приема внутрь (ЛС-001185); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Показания к применению:** остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (суспензия для приема внутрь); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. **Противопоказания:** гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность (р-р для в/м введения; таблетки); активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость фруктозы (суспензия для приема внутрь); галактозы (таблетки); не рекомендуется детям до 12 лет (при показаниях, отличных от ЮРА); возраст до 18 лет (р-р для в/м введения); сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). **С осторожностью:** заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточ-

ность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. **Побочное действие:** анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальные язвы; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхоспастическая астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный межулярный некроз; нефротический синдром. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.**

1. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IJMBB Life. 2014 Dec; 66(12): 803-811. 2. Данные IMS 2016. 3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168. RU/MOV-161049 от 30.12.2016



ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
www.boehringer-ingenelheim.ru, телефон +7 (495) 544-50-44

Таблица 2
Возможная тактика ведения пациента пожилого и старческого возраста с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений при приеме НПВП, в том числе и АСК

Показание к назначению НПВП и (или) АСК	
Оценка гастроинтестинального риска	
Степень риска гастропатий отсутствует	- Можно назначить любой НПВП и (или) АСК - Если длительность приема НПВП составляет более 4 недель, следует к НПВП добавить ИПП либо назначить с сНПВП - Контроль за нежелательными эффектами: оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите. - При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, кал на скрытую кровь
Риск гастропатий умеренный	- Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости эрадикационная терапия - сНПВП или нНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) - АСК + ИПП - Контроль за нежелательными эффектами: ОАК и ФГДС через 1 месяц после начала приема НПВП - Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите - При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, кал на скрытую кровь
Риск гастропатий высокий	- Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости эрадикационная терапия - сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП). стремиться назначать НПВП в малых дозах коротким курсом (не более 1 месяца) - АСК + ИПП (на весь период приема АСК) - Контроль за нежелательными эффектами: ОАК и ФГДС через 1 месяц после начала приема НПВП - Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите - При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, кал на скрытую кровь
Риск гастропатий максимальный	- Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости эрадикационная терапия - Желательно ограничиться коротким курсом сНПВП (до 14 дней) в малых дозах - сНПВП + ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) - АСК + ИПП - Контроль за нежелательными эффектами: ОАК и ФГДС через 1 месяц после начала приема НПВП - Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите - При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо провести ФГДС, ОАК, кал на скрытую кровь
Риск развития энтеропатии	- Стремиться назначать сНПВП в малых дозах курсом до 1 месяца - При назначении АСК предпочтение отдавать буферным формам (всасываются в желудке), а не кишечнорастворимым - Возможно рекомендовать АМГ (если необходимо, на более длительный период — более 1 месяца) - ИПП не предотвращают развитие НПВП-энтеропатии - Контроль за нежелательными эффектами: ОАК, оценка уровня альбуминов, железа в крови, кал на скрытую кровь через 1 месяц после начала приема НПВП - Оценка субъективных жалоб со стороны ЖКТ при каждом визите - При появлении признаков патологии ЖКТ необходимо выполнить ОАК, оценку уровня альбуминов, железа в крови, анализ кала на скрытую кровь, кал на кальпротектин, ФГДС, капсульную эндоскопию

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота, нНПВП — неселективные НПВП, сНПВП — селективные НПВП, АМГ — амтолметингуацил, ОАК — общий анализ крови, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ФГДС — фиброгастроудоденоскопия.

Таблица 3
Возможная лечебная тактика гастроэнтеропатии у пациентов пожилого и старческого возраста при приеме НПВП, в том числе и АСК

НПВП-гастропатия	
Лечение диспепсии	- Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости эрадикационная терапия - Перевод на сНПВП или, если необходим прием нНПВП, дополнительно ИПП (ИПП на весь период приема НПВП) - При приеме АСК или при получении двойной антиагрегантной терапии дополнительно назначение ИПП (на весь период приема антиагрегантов)
Лечение НПВП-индуцированных эрозий и язв	- Тест на <i>H. pylori</i>, при необходимости эрадикационная терапия - Прекращение приема НПВП само по себе не всегда приводит к рубцеванию язв, но может повышать эффективность противоязвенной терапии - Если прием НПВП необходим, перевод на сНПВП или АМГ - Отмена АСК, перевод на другой антиагрегант (при необходимости) - Назначение ИПП в стандартных дозах: при локализации небольших язв в двенадцатиперстной кишке курсом не менее 4–6 недель, а при больших размерах и локализации язв в желудке — 8–12 недель - Для достижения аддитивного эффекта возможна комбинация ИПП + коллоидный субцитрат висмута (4–8 недель) - В дальнейшем ИПП в профилактической дозе на весь период приема НПВП или АСК
НПВП-энтеропатия	
- Прекращение приема НПВП либо при необходимости перевод на сНПВП или АМГ - Если допустимо, замена АСК на другой антиагрегант (например, клопидогрель) - Санация кишечника: метронидазол или нифуратель (400 мг 2 раза в день) 7 дней либо рифаксимин (1 200 мг в сутки) 7 дней - ИПП не уменьшают выраженность НПВП-энтеропатии - Назначение сульфасалазина до 2 г в сутки (не менее 8–12 недель) либо коллоидный субцитрат висмута (240 мг 2 раза в сутки) (до 8 недель) - При необходимости препараты железа (длительно)	

7. Вахрушев Я. М., Загребина Е. А. Энтеропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами (патогенез, диагностика, лечение). Терапевтический архив. 2012; 5: 74–79.
8. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б., Кукушкин М. Л., Дроздов В. Н., Исаков В. А., Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Под ред. А. Е. Каратеева. — М.: ИМА-пресс, 2009. — 167 с.
9. Маев И. В., Лебедева Е. Г. Возможности ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, у лиц пожилого возраста. Consilium Medicum. 2011; (1): 16–21.
10. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803–11.
11. Каратеев А. Е. На пути к созданию новой генерации нестероидных противовоспалительных препаратов: амтолметингуацил. Современная ревматология. 2014; (2): 83–89.
12. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2007 Feb 10;369(9560):465–73.
13. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. Medicine (Baltimore). 2015 Oct;94(40): e1592.
14. Castellsague J., Pisan F., Rosolen V., Drigo D., Riera-Guardia N., Giangreco M., Clagnan E., Tosolini F., Zanier L., Barbone F., Perez-Guthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2013; 22 (4): 365–375 doi: 10.1002/pds.3385.
15. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Safety. 2004; (27): 411–420 doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
16. Degner F., Richardson B. Review of gastrointestinal tolerability and safety of meloxicam. Inflammopharmacology. 2001. 9. (1,2): 71–80.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис, р/н П N014482/01, АС-001185, П N012978/01
18. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., et al. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. Clin. Ther. 1995 Nov-Dec. 17. (6): 1078–1098.
19. Shirokov V. A., Potaturo A. V., Zakharov I. Safety and efficacy of movalis injected into trigger points in lumbago-ischialgia syndrome. 2008, 108 (9): 41–44
20. Алексеев В. В., Алексеев А. В. Клиническая эффективность и безопасность препарата Мовалис при терапии неспецифических болей в нижней части спины. Consilium medicum. 2014. 2: 57–62
21. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М: Ремедиум, 2006. — С: 89, 103–105
22. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of Helicobacter Pylori infection — Maastricht IV. Florence Consensus Report Gut. 2012; 61: 646–64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.



Врачи обсудили в Сколково современные подходы к лечению заболеваний дыхательных путей

В Московской школе управления Сколково состоялся междисциплинарный информационный саммит с международным участием «Современный взгляд на решение проблемы заболеваний верхних и нижних дыхательных путей». В его работе приняли участие более 600 специалистов в области оториноларингологии, аллергологии, пульмонологии и педиатрии. Они обсудили актуальные вопросы диагностики и лечения аллергического ринита, острого и хронического риносинусита, бронхиальной астмы и других заболеваний респираторного тракта.

По данным экспертов, распространенность аллергического ринита в России сегодня может составлять до 25% населения, бронхиальной астмы — 5% у взрослых и до 10% у детей. Столь высокая заболеваемость является причиной высокого интереса врачей и ученых к этой проблеме, заставляет научное сообщество искать пути ее решения. Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, главный врач ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России Наталья Ивановна Илына определила основную задачу саммита как обсуждение научных и практических аспектов ведения пациентов с аллергическими и воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей, формирование единого подхода к лечению данной патологии. «Аллергология — междисциплинарная, интегральная специальность, поэтому в данной области медицины особенно важно сотрудничество врачей различного профиля», — считает она.

«Обсуждение вопросов диагностики и врачебной помощи пациентам с аллергическим ринитом как никогда актуально в преддверии сезона цветения, поскольку заболевание сопровождается существенным снижением качества жизни пациентов и снижением работоспособности и способности к обучению», — отметила Ольга Витальевна Карнеева, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России.

Аллергический ринит является наиболее распространенным аллергическим заболеванием, характеризующимся такими симптомами, как насморк, приступы чихания, заложенность носа и зуд. По словам профессора, главы департамента пульмонологии и неотложной медицины Ростовского университета (Германия) Иоганна Кристиана Вирхоу, недостаточный контроль аллергического ринита, помимо нарушений сна, повышенной дневной утомляемости, нарушений обучения у детей и подростков, может привести к развитию острого и хронического синусита, среднего отита, апноэ во сне, обострений имеющихся хронических заболеваний. Ведущая роль в развитии патологий верхних

дыхательных путей принадлежит аллергенам, вызывающим респираторную иммунную реакцию, в частности, пыльце трав, деревьев. «В связи с увеличением количества аллергенов в весенне-летний период внимание врачей и пациентов к данной проблеме повышается. Одним из наиболее эффективных способов борьбы с болезнями верхних дыхательных путей аллергической этиологии сегодня считается применение современных интраназальных глюкокортикостероидов (ИНКС)», — отметил Кристиан Вирхоу в докладе «Сезонная респираторная аллергия: можно ли улучшить результаты лечения».

О механизме действия ИНКС при аллергическом рините и полипозе рассказал адъюнкт-профессор департамента оториноларингологии школы медицины и биомедицинских наук Университета Буффало, (Нью-Йорк, США) Йенс Уве Поникуа. Он подчеркнул важность своевременного начала лечения при помощи современных препаратов с серьезной доказательной базой. «Для пациентов с аллергическими ринитами, астмой и назальными полипами интраназальные ГКС являются основной терапией. Эти заболевания отрицательно влияют на качество жизни. Затрудненное дыхание вызывает храп, поверхностный сон, в результате ухудшается способность к концентрации — нелеченый аллергический ринит даже становится причиной снижения выпускных баллов у учащихся колледжей», — подчеркнул он. Актуальной остается проблема приверженности пациентов терапии, поэтому специалистам необходимо стараться изменить сложившийся стереотип об опасности применения кортикостероидов. Современные местные кортикостероиды обеспечивают эффективный контроль симптомов заболевания, обладая высоким профилем безопасности даже при длительном применении. Таким образом, в лечении заболеваний верхних дыхательных путей своевременный выбор ИНКС с высоким профилем безопасности, не оказывающих системного воздействия на организм, становится залогом успешного эффективного лечения.

В ходе дискуссии ведущие российские и зарубежные ученые обсудили широкий круг вопросов, касающихся диагностики и лечения аллергических и воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Медицинский директор компании MSD Екатерина Лукьянова прокомментировала итоги работы саммита: «Начиная с момента создания синтетического кортизона в 1944 году, наша компания вносит весомый вклад в развитие подходов к терапии аллергических и воспалительных заболеваний дыхательных путей. Мы гордимся, что в рамках саммита, который проводится уже в девятый раз, нам удалось создать уникальную дискуссионную площадку для врачей различных специальностей по наиболее актуальным вопросам респираторной аллергии у взрослых и детей».



Исследование протективной активности рекомбинантных антигенов возбудителя туберкулеза на мышах

И. В. Красильников, д.б.н., проф., зам. директора¹

С. А. Аракелов, к.б.н., советник директора¹

С. В. Петровский, первый зам. директора¹

Т. И. Виноградова, д.м.н., проф., главный научный сотрудник²

Н. В. Заболотных, д.м.н., ведущий научный сотрудник²

¹ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Study of protective activity of recombinant tuberculosis pathogen antigens in mice

I. V. Krasilnikov, S. A. Arakelov, S. V. Petrovsky, T. I. Vinogradova, N. V. Zabolotnykh

Saint Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera and Enterprise for Production of Bacterial Preparations, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Статья посвящена анализу современной ситуации по разработке новых вакцин против туберкулеза. Недостатки традиционной вакцины БЦЖ общеизвестны. Низкая эффективность и сравнительно высокая реактогенность этой вакцины привели к отмене БЦЖ в некоторых высокоразвитых странах с низкой заболеваемостью. Большинство разработанных новых вакцин содержат в своем составе белки-антигены ESAT-6 и CFP-10, изучению иммунологических свойств которых и посвящена настоящая статья.

Ключевые слова: туберкулез, БЦЖ, вакцины, антигены, мышиная модель туберкулеза, иммуногенность.

Summary

The article is devoted to the analysis of the current situation on the development of new vaccines against tuberculosis. The shortcomings of the traditional BCG vaccine are well known. The low efficacy and relatively high reactogenicity of this vaccine led to the abolition of BCG in some highly developed countries with low incidence. Most of the new vaccines developed contain ESAT-6 and CFP-10 antigen proteins, whose immunological properties are discussed in this paper.

Key words: tuberculosis, BCG, vaccines, antigens, murine model of tuberculosis, immunogenicity.

Туберкулез (ТБ) — одна из наиболее распространенных и опасных инфекций для человечества. Более 30 % населения планеты являются носителями туберкулезной палочки (палочки Коха).

Эта внутриклеточная инфекция трудно поддается лечению вследствие множественной устойчивости к антибиотикам и высокой изменчивости самой бактерии [1, 2].

Одним из наиболее эффективных способов снижения заболеваемости ТБ считается вакцинопрофилактика, однако до настоящего времени единственной вакциной, разрешенной в практике здравоохранения, является БЦЖ.

Живая аттенуированная вакцина БЦЖ (BCG) применяется более 100 лет, получена многократным пассированием штамма *M. bovis* и не со-

держит участок генома *RD 1*, который кодирует вирулентные антигены (белки) ESAT-6 и CFP-10. Исследования эффективности БЦЖ, проведенные во многих странах, показали, что вакцина частично защищает детей от инфекции и от серьезных осложнений, вызываемых ТБ в этой возрастной группе. Однако вакцина не безопасна для детей с иммунодефицитом и может индуцировать диссеминированную инфекцию с частотой 400 случаев на 100 тысяч вакцинированных. БЦЖ также обладает повышенной реактогенностью [3, 4].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) запретила применять БЦЖ для вакцинации ВИЧ-позитивных детей. Вот почему одним из приоритетных направлений ВОЗ является разработка более безопасной и эффективной вакцины против ТБ [5–8].

В настоящее время разработаны около 20 кандидатных ТБ-вакцин, прошедших доклинические исследования и находящихся на разных этапах клинических испытаний [8–10], причем две из них разработаны в России [11–14].

В основном кандидатные вакцины можно объединить в две группы.

Первая — вакцины, представляющие собой усовершенствованную модифицированную БЦЖ, содержащую дополнительные сегменты в геноме, способные усилить клеточный иммунный ответ у вакцинируемых.

Вторая — рекомбинантные вакцины, содержащие набор протективных белков *M. tuberculosis*, таких как ESAT-6, Ag 85 A, Ag 85 B, Rv 2608 и др.

В составе большинства кандидатных вакцин содержится белок ESAT-6 (Rv 3875), который является основ-

ным белком в современных диагностических системах для выявления туберкулеза (IGRA, t-spot, ДСТ). Причем в случае применения набора ДСТ этот белок вводится подкожно (подобно пробе Манту) и может выполнять роль вакцинного антигена [15–19].

Изучение его иммуногенных свойств является важным аспектом как для разработки вакцин, так и для диагностики туберкулеза.

В настоящем исследовании представлены результаты по определению протективных свойств белка ESAT-6 / CFP-10 при моделировании мышино-го туберкулеза (модель разработана в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии Минздрава России).

1. Материалы и методы исследования

Исследуемый рекомбинантный белок ESAT-6 / CFP-10 (Rag) был выделен и очищен из штамма-продуцента *E. coli* с последующей лиофилизацией и любезно предоставлен В.Г. Луниным [14].

Непосредственно перед опытами на животных Rag растворяли в фосфатном буферном растворе (0,05 М), содержащем 0,15 М NaCl (рН 7,5) до конечной концентрации 100 мкг/мл. В опытах для иммунизации мышей использовали непосредственно Rag в буфере с концентрацией 100 мкг/мл (препарат 1), а также Rag с корпускулярным адьювантом (КА) на основе бетулина [20]. Содержание КА в препарате составляло 250 мкг/мл, а Rag — 100 мкг/мл (препарат 2).

Оценку результативности вакцинных кандидатов в условиях профилактики экспериментального генерализованного туберкулеза проводили на 54 половозрелых мышах-самцах линии C57black/6 с исходной массой тела 16–18 г. Животные поступили из филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий ФМБА (Московская область).

Карантин. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. Во время карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного, регистрировали поведение и общее

состояние. Перед началом исследования животных, отвечающих критериям включения в исследование, распределяли на группы. Животных, не соответствующих критериям включения в исследование, исключали из работы в период карантина.

Условия содержания. Клетки размещали в отдельные комнаты. Световой режим: 12 часов света, 12 часов темноты. Температура поддерживалась в пределах 23–25 °С, относительная влажность — 50–70 %. Воздухообмен поддерживался с помощью приточно-вытяжной вентиляции, стерилизация воздуха осуществлялась ежедневно путем кварцевания. Пищевой рацион соответствовал приказу Минздрава СССР «Нормативы затрат кормов для лабораторных животных» № 1179 от 10 октября 1983 года.

Методы исследования

Мышей вакцинировали вакцинными кандидатами препарат 1 и препарат 2 подкожно однократно либо двукратно (по схеме, приведенной в описании групп мышей) в дозе 0,1 мл на мыш. Через три недели после второй иммунизации у мышей моделировали генерализованный туберкулез введением в боковую хвостовую вену взвеси стандартизованной трехнедельной вирулентной культуры *M. tuberculosis H37 Rv* (10^6 КОЕ на мыш в 0,2 мл физиологического раствора), полученной из Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Оценка результативности профилактической вакцинации проводилась через четыре недели после заражения. Контролем служили невакцинированные зараженные мыши, группой сравнения — животные, иммунизированные стандартной вакциной БЦЖ в дозе 5×10^5 БОЕ на мыш подкожно однократно.

Ниже приведена схема опыта с указанием контрольных групп и режимами введения исследуемых вакцинных препаратов.

1. Невакцинированные мыши зараженные *M. tuberculosis H37Rv* (контроль заражения) — 18 особей.

2. Мыши, вакцинированные БЦЖ (подкожно, однократно) и зараженные *M. tuberculosis H37Rv* — 12 особей.
3. Мыши, вакцинированные препаратом 1 К2 (подкожно, двукратно с интервалом три недели) и зараженные *M. tuberculosis H37Rv* через три недели после второй вакцинации — 12 особей.
4. Мыши, вакцинированные препаратом 2 (подкожно двукратно с интервалом три недели) и зараженные *M. tuberculosis H37Rv* через три недели после второй вакцинации — 12 особей.

Оценка результативности вакцинных кандидатов проводилась по следующим показателям:

- динамика гибели мышей;
- биометрические показатели легких и селезенки;
- макроскопическая оценка легких (индекс поражения);
- высеваемость МБТ из легких.

Динамика гибели выражалась в процентах к исходному числу животных.

Биометрические показатели. Коэффициенты массы (КМ) легких и селезенки определяли по формуле
$$KM = \frac{\text{масса органа (г)} \times 100}{\text{масса тела животного (г)}}$$

Индекс поражения легких определяли по совокупности экссудативных и продуктивных изменений в условных единицах — баллах (А.Е. Александрова, Б.М. Ариэль; 1993).

Экссудативные изменения:

- легкие воздушны — 0;
- единичные безвоздушные очаги — 0,25;
- легкие безвоздушны на 1/2 — 0,5;
- легкие безвоздушны на 2/3 — 0,75;
- легкие безвоздушны на всем протяжении — 1,0.

Продуктивные очаги:

- единичные субмилиарные очаги — 0,5;
- многочисленные (не более 20) — 1,0;
- многочисленные субмилиарные (более 20) — 1,5;
- единичные милиарные — 1,75;
- многочисленные сливающиеся субмилиарные и единичные милиарные — 2,0;

Таблица 1
Показатели тяжести течения туберкулезной инфекции у мышей C 57black/6, профилактически иммунизированных БЦЖ и исследуемыми вакцинными кандидатами, через четыре недели после инфицирования M. tuberculosis H37Rv

№ гр.	Условия опыта	Летальность, %	Коэффициент массы легких, у.е.	Коэффициент массы селезенки	Индекс поражения легких (усл. ед.)
1.	Контроль заражения, n = 18	33,3	3,21 ± 0,09	2,88 ± 0,26	3,02 ± 0,02
2.	БЦЖ однократно, n = 12	0	2,20 ± 0,12 p1-2 < 0,001	1,83 ± 0,10 p1-2 < 0,001	2,04 ± 0,05 p1,2 < 0,001
3.	Препарат 1 двукратно, n = 12	16,6	3,25 ± 0,17	2,39 ± 0,11	2,65 ± 0,08 p1,4 < 0,001
4.	Препарат 2 двукратно, n = 12	0	2,28 ± 0,11 p1-7 < 0,001	2,38 ± 0,12	2,27 ± 0,05 p1,7 < 0,001

Таблица 2
Высеваемость МБТ из легких у мышей C 57black/6, профилактически иммунизированных БЦЖ и исследуемыми вакцинными кандидатами, через четыре недели после инфицирования M. tuberculosis H37Rv

№ гр.	Условия опыта	Ig числа жизнеспособных бактерий в легких	Индекс защиты, Ig
1.	Контроль заражения, n = 6	5,19 ± 0,03	
2.	БЦЖ, n = 6	4,61 ± 0,02 p1-2 < 0,001	+0,58
4.	Препарат 1 двукратно, n = 6	5,09 ± 0,06	+0,10
7.	Препарат 2 двукратно, n = 6	4,77 ± 0,05 p1-7 < 0,001	+0,42

- многочисленные милиарные (не более 10) — 2,25;
- многочисленные милиарные, сливающиеся — 2,75;
- появление мелких казеозных некротических фокусов — 3,0;
- обширный казеоз — 4,0;
- сплошное поражение легких — 5,0.

При бактериологическом исследовании легких осуществляли дозированный посев гомогената ткани органа на плотную яичную среду Левенштейна-Йенсена методом серийных разведений. Нижняя граница чувствительности метода — 2×10^3 КОЕ. Массивность роста МБТ выражали в десятичных $\log$ (lg) от числа КОЕ. Расчет индекса защиты органа проводился при вычитании lg КОЕ иммунизированных мышей из lg КОЕ мышей группы контроля заражения. При оценке результатов положительным эффектом по задержке роста МБТ считается индекс защиты $\geq 0,5$ lg.

Для гистологического изучения легкие фиксировали в 10-процентном формалине, заливали в целлоидин-парафин-масло, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Методы статистического анализа результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрического теста Стьюдента.

2. Исследование эффективности вакцинных кандидатов в условиях профилактики экспериментального генерализованного туберкулеза у мышей

На момент окончания эксперимента через четыре недели после инфицирования *M. tuberculosis* H37Rv у невакцинированных мышей зарегистрирован распространенный туберкулезный процесс с преимущественным поражением легких.

У мышей, профилактически иммунизированных стандартной вакциной БЦЖ, при сравнении с зараженными невакцинированными животными отмечена существенная задержка развития инфекции [табл. 1, 2].

Так, если в группе контроля заражения, где исходное число мышей составляло 18 особей, к моменту окончания опыта погибли шесть мышей (33,3 %), то при вакцинации БЦЖ не погибло ни одного животного.

Остальные три показателя тяжести течения инфекции у мышей, леченных БЦЖ, также были значимо более низкими. Коэффициент массы легких при введении БЦЖ был ниже, чем в контроле заражения в 1,5 раза и составил $2,2 \pm 0,12$ против $3,21 \pm 0,09$ у.е. ($p < 0,001$), коэффициент массы селезенки — в 1,5 раза ($1,83 \pm 0,10$ против $2,88 \pm 0,26$ у.е.; $p < 0,001$), а индекс поражения легких — в 1,5 раза ($2,04 \pm 0,05$ против $3,02 \pm 0,06$ у.е.; $p < 0,001$).

Достоверно более низкой под действием БЦЖ оказалась и обсемененность легких МБТ, которая является интегральным показателем тяжести течения инфекции и протективного эффекта вакцинации (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что при вакцинации БЦЖ индекс защиты легких (разница между lg числа жизнеспособных бактерий в легких невакцинированных и вакцинированных мышей) составил +0,58 lg, что свидетельствует о протективном действии вакцины, поскольку положительным эффектом по задержке роста МБТ считается индекс защиты $\geq 0,5$ lg.

Действие исследуемых вакцинных кандидатов на течение инфекции было менее существенным.

Наиболее близким к действию БЦЖ по задержке развития экспериментального туберкулеза был эффект препарата 2, при вакцинации которым, как и при использовании БЦЖ, не отмечено гибели мышей (табл. 1). Кроме того, при иммунизации препаратом 2 зарегистрирован достоверно более низкий коэффициент массы легких (в 1,4 раза, $2,280 \pm 0,121$ против $3,21 \pm 0,09$ у.е. в контуре заражения; $p < 0,001$) и индекс поражения легких (в 1,3 раза, $2,27 \pm 0,05$ против $3,02 \pm 0,06$ у.е.; $p < 0,001$). Значимо ниже

Таблица 3

Распространенность специфического поражения у мышей С 57black/6, профилактически иммунизированных БЦЖ и исследуемыми вакцинными кандидатами, через четыре недели после инфицирования *M. tuberculosis* H37Rv

№ гр.	Условия опыта	Снижение (более чем на 30%) воздушности легочной ткани	Небольшие участки инфильтрации	Крупные гранулемы	Отдельные небольшие гранулемы
1.	Контроль заражения, n = 6	5	2	4	0
2.	БЦЖ, n = 6	1	5	0	6
3.	Препарат 1 двукратно, n = 6	3	3	2	5
4.	Препарат 2 двукратно, n = 6	1	5	0	6

под влиянием препарата 2 по сравнению с невакцинированными мышами была и высеваемость МБТ из легких ($4,77 \pm 0,05$ lg числа жизнеспособных бактерий в легких против $5,19 \pm 0,03$ lg в контроле заражения; $p < 0,001$). Однако поскольку индекс защиты легких составил только $+0,42$ lg, сделать вывод о протективном действии кандидата по задержке роста МБТ в данном эксперименте представляется некорректным.

Вакцинация препаратом 1 слабее отразилась на сроках развития и тяжести течения инфекции. Под его влиянием отмечена несколько более низкая летальность (16,6 против 33,3 % в группе контроля заражения) и значимо более низкий индекс поражения легких, фиксирующий макроскопически определяемые очаги специфического воспаления. Достоверное снижение роста МБТ из легких при сравнении с невакцинированными мышами отмечено при иммунизации препаратом 1, индекс защиты легких при этом был совсем низким ($+0,1$ lg).

При гистологическом исследовании в легочной ткани зараженных невакцинированных мышей (контроль заражения) зарегистрировано большое количество свежих сливных инфильтративных очагов специфического воспаления с размытыми границами без четкой пространственной ориентации клеток, в большинстве случаев (в 5 из 6; 83,3 %) снижавших воздушность легочной ткани более чем на 30 % площади срезов (табл. 3). Альвеолы и межальвеолярные перегородки у этих животных были инфильтрированы клетками лимфоцитарно-макрофагального ряда на фоне серозной и фибринозной экссудации. Во всех случаях (100 %) обнаружены скопления нейтрофильных

лейкоцитов — маркеров альтерации, в четырех срезах (66,7 %) зарегистрированы скопления распадающихся нейтрофильных гранулоцитов — ядерный детрит (табл. 4), а в двух (33,3 %) — участки казеозного некроза С 57black/6 через четыре недели после инфицирования *M. tuberculosis* H37Rv. Определяются лимфоциты, макрофаги, эпителиоидные клетки и скопления распадающихся нейтрофильных гранулоцитов. Окраска гематоксилином и эозином 600×.

Периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация выражена слабо, крупные лимфогистиоцитарные инфильтраты не обнаружены.

При вакцинации БЦЖ распространенность специфического воспаления в легочной ткани была значительно меньшей, чем в группе контроля заражения. Снижение воздушности легочной ткани более чем на 30 % площади срезов у этой группы мышей отмечено только в 1 из 6 случаев (16,7%) против 5 из 6 у животных контроля заражения. Специфическая инфильтрация при этом потеряла сливной характер, и у большинства мышей (в 5 из 6 случаев; 83,3 %) была представлена отдельными небольшими очагами инфильтрации (табл. 3).

Клеточный состав инфильтратов при вакцинации БЦЖ был представлен лимфоцитами, макрофагами и эпителиоидными клетками. В 2 из 6 случаях (33,3 против 100 % в контроле заражения) в очагах инфильтрации обнаружены единичные нейтрофильные лейкоциты, а в одном из них и их скопления (табл. 4). При этом участков ядерного детрита и казеозного некроза не зафиксировано. Эти данные свидетельствуют об отчетливой задержке при иммунизации БЦЖ развития альтеративного компонента воспаления.

Вакцинация БЦЖ отразилась и на характере гранул, обнаруженных во всех шести срезах (табл. 3, 5). Только в двух из них (33,3 %) отмечены преимущественно эпителиоидно-клеточные гранулемы с крупными скоплениями эпителиоидных клеток, тогда как у невакцинированных животных они зарегистрированы во всех срезах, где были найдены гранулемы. В большинстве гранул у мышей, вакцинированных БЦЖ, лимфоциты были концентрически расположены вокруг единичных эпителиоидных клеток. Эти изменения указывают на меньшую выраженность у вакцинированных БЦЖ мышей экссудативного компонента воспалительной реакции и соответственно большую — продуктивного, за который ответственные клетки лимфоидного ряда.

Как и по показателям тяжести течения инфекции, наиболее близким к действию БЦЖ при гистопатологическом исследовании был эффект препарата 2. При его использовании, причем в том же проценте случаев, как и при вакцинации БЦЖ, ткань легких в большинстве случаев была более воздушной, а очаги специфической инфильтрации — небольшими и несливными (83,3 %; табл. 3).

Инфильтраты в этой группе мышей, как и при использовании стандартной вакцины, состояли из лимфоцитов, макрофагов и эпителиоидных клеток, в трех случаях (50 %) в них обнаружены единичные нейтрофильные лейкоциты, а в одном срезе — и их скопления (табл. 4), то есть и по частоте регистрации признаков альтерации действие кандидата К4 практически не отличалось от эффекта БЦЖ.

Во всех срезах, так же как при иммунизации БЦЖ, имелись специфические гранулемы. При этом преимущественно эпителиоидно-клеточные

Таблица 4

Особенности клеточного состава участков инфильтрации у мышей C 57black/6, профилактически иммунизированных БЦЖ и исследуемыми вакцинными кандидатами, через четыре недели после инфицирования M. tuberculosis H37Rv

№ гр.	Условия опыта	Скопление эпителиоидных клеток	Единичные нейтрофильные гранулоциты	Скопление нейтрофильных гранулоцитов	Ядерный детрит	Участки некроза
1.	Контроль заражения, n = 6	6	6	6	4	2
2.	БЦЖ, n = 6	6	2	1	0	0
4.	Препарат 1 двукратно, n = 6	6	6	2	1	0
7.	Препарат 2 двукратно, n = 6	6	3	1	0	0

Таблица 5

Выраженность признаков напряженности местного иммунитета легочной ткани у мышей C 57black/6, профилактически иммунизированных БЦЖ и исследуемыми вакцинными кандидатами, через четыре недели после инфицирования M. tuberculosis H37Rv

№ гр.	Условия опыта	Эпителиоидно-клеточные гранулемы		Крупные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты	Крупные перибронхиальные лимфогистиоцитарные инфильтраты
		Преимущественно эпителиоидные	С единичными эпителиоидными клетками		
1.	Контроль заражения, n = 6	4	0	0	0
2.	БЦЖ, n = 6	2	5	5	2
3.	Препарат 1 двукратно, n = 6	2	5	4	2
4.	Препарат 2 двукратно, n = 6	1	6	6	3

гранулемы в легких мышей, вакцинированных препаратом 2, обнаружены только в 1 из 6 случаев (16,7 при 33,3% у мышей группы 2), а гранулемы с единичными эпителиоидными клетками — во всех срезах.

Несколько чаще, чем в группе 2, регистрировались при вакцинации препаратом 2 крупные периваскулярные и перибронхиальные лимфогистиоцитарные инфильтраты (в 6 из 6 и в 3 из 6 случаев соответственно), что с учетом немного большей, чем при вакцинации БЦЖ, частоты регистрации гранулем с единичными эпителиоидными клетками позволяет предположить о несколько большей выраженности при иммунизации препаратом 2 стимуляции лимфоидного компонента воспалительной реакции в легких.

Вакцинация препаратом 1 слабее отразилась на распространенности специфического воспаления в легких и признаках альтерации.

У мышей, вакцинированных препаратом 1, по сравнению с контролем заражения очагов инфильтрации было меньше, они реже были сливными и меньше снижали воздушность легочной ткани (табл. 3). В то же время по этим же показателям распространенность специфических очагов при иммунизации мышей препаратом 1 была большей, чем при вакцинации БЦЖ и препаратом 2.

При оценке клеточного состава инфильтратов в препарате 1 маркеры

альтерации (нейтрофильные лейкоциты, их скопления) обнаруживались чаще, чем при вакцинации БЦЖ и препаратом 2.

Анализ характера гранулем показал, что при вакцинации кандидатами K1 и K2 двукратно небольшие гранулемы с единичными эпителиоидными клетками обнаруживались часто, практически в том же проценте случаев, что и при иммунизации БЦЖ, однако в отличие от контроля вакцины, в этих группах мышей встречались и крупные преимущественно эпителиоидно-клеточные гранулемы, указывающие на выраженность экссудативной воспалительной реакции у этих мышей (табл. 3, 5). При использовании K2 однократно размер и клеточный состав гранулем были очень близки показателям мышей группы контроля вакцины.

Крупные лимфогистиоцитарные инфильтраты у мышей, получавших K1 и K2, регистрировались чаще, чем в контроле заражения, а у мышей, иммунизированных K2 однократно, даже несколько чаще, чем в группе контроля вакцины (табл. 5).

Таким образом, суммируя полученные данные, мы можем заключить, что при исследовании результатов профилактической иммунизации вакцинными кандидатами препарат 1 и препарат 2 в сравнении с действием вакцины БЦЖ наиболее отчетливое влияние на развитие эксперименталь-

ного туберкулеза у мышей получено при двукратной вакцинации препаратом 2.

Использование кандидатного вакцинного препарата 2 по сравнению с невакцинированными животными вызвало задержку развития туберкулеза по основным показателям тяжести течения инфекции, распространенности очагов специфического воспаления в ткани легких и выраженности альтерации.

При сравнении эффекта препарата 2 с действием БЦЖ можно говорить о близком уровне результатов профилактической иммунизации обеими вакцинами и даже о несколько большей стимуляции лимфоидного компонента воспалительной реакции в легких при иммунизации препаратом 2 по клеточному составу гранулем и выраженности лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Однако решающее значение в результативности препарата 2 имеют данные бактериологического исследования, при котором индекс защиты легких составил 0,42 lg, что меньше, чем у мышей, иммунизированных БЦЖ. При использовании для вакцинации препарата 1 результативность была существенно меньше, чем у препарата 2, и проявилась лишь некоторой задержкой летальности мышей. В то же время при иммунизации препаратом 1 отмечена активация лимфоидного компонента воспалительной реакции в легких.

Обсуждение

Для создания безопасных и эффективных туберкулезных вакцин требуется проведение исследований по изучению всех основных антигенов микобактерии и их роли в формировании как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Известно, что не только белковые, но и липидные антигены способны создавать протективный эффект против вирулентных штаммов [21, 22]. Ориентация на гуморальный иммунный ответ как успешная стратегия большинства из имеющихся вакцин пока не нашла применения в исследованиях иммунологии туберкулеза.

Вот почему важно исследовать иммунный ответ на наиболее значимые белки, которыми являются ESAT-6 и CFP-10.

В нашем исследовании мы показали, что данные белки способны обеспечивать протективную защиту мышам, чувствительным к туберкулезной инфекции.

Также было показано, что иммунизация этими белками приводит к снижению микобактерий в легких по сравнению с группой непривитых мышей.

Следует также отметить, что применение белков ESAT-6 / CFP-10 вместе с адьювантом на основе бетулина в несколько раз усиливает иммунный ответ, что важно для разработки эффективной вакцины.

Наши результаты подтверждают ранее полученные данные для этих белков, включенные в состав экспериментальных вакцин, которые проходят клинические испытания. В частности, в России уже разработаны две экспериментальные ТБ-вакцины, успешно прошедшие ДКИ и готовые к клиническим испытаниям:

1. на основе рекомбинантного вируса гриппа TB FLU ESAT62A AG85A [11, 12];
2. рекомбинантная (*E. coli*) вакцина, содержащая гибридные белки ESAT6 / CFP10 и AG85A, связанные с декстраном и адьювантом олиго-СрG [13, 14].

Вместе с тем применение вакцин, содержащих компонент ESAT-6 или гибридный белок ESAT-6 / CFP-10,

в будущем лишит нас возможности использовать такие ТБ-диагностические тесты, как IGRA, t-spot и отечественный Диаскинтест [23], которые основаны на определении аллергической реакции на белки ESAT-6 / CFP-10. Поэтому необходимо уже сейчас наряду с разработкой новых вакцин озаботиться созданием новых тестов для оценки их эффективности, а также ТБ-скрининга населения в условиях применения этих вакцин [24].

Список литературы

1. Shenoi S, Friedland G. 2009. Extensively drug-resistant tuberculosis: a new face to an old pathogen. *Annu. Rev. Med.* 60: 307–320.
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. 2013. Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 368: 745–755.
3. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. 1995. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 96: 29–35.
4. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. 1994. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 271: 698–702.
5. Lambert PH, Hawkrigide T, Hanekom WA. 2009. New vaccines against tuberculosis. *Clin. Chest Med.* 30: 811–826.
6. Hussey G, Hawkrigide T, Hanekom W. 2007. Childhood tuberculosis: old and new vaccines. *Paediatr. Respir. Rev.* 8: 148–154.
7. Pitt JM, Blankley S, McShane H, O'Garra A. 2013. Vaccination against tuberculosis: how can we better BCG. *Microb. Pathog.* 58: 2–16.
8. Meyer J, McShane H. 2013. The next 10 years for tuberculosis vaccines: do we have the right plans in place. *Expert. Rev. Vaccines* 12: 443–451.
9. Ottenhoff TH, Kaufmann SH. 2012. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog.* 8: e1002607.
10. Mak TK, Hesselting AC, Hussey GD, Cotton MF (2008). Making BCG vaccination programs safer in the HIV era. *Lancet* 372 (9641): 786–7. 67.
11. Sereinig S., Stukova M., Zabolotnyh N. [et al.] Influenza virus NS vectors expressing the mycobacterium tuberculosis ESAT-6 protein induce CD4+ Th1 immune response and protect animals against tuberculosis challenge. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006 Aug; 13 (8): 898–904.
12. Далбаев Н.К., Жилин Е.С., Кайсенов Д.Н., Баракбаев К.Б., Сансызбай А.Р., Шурьгина А.П.С., Макарьев М.А., Никитов Б.А. Влияние структурообразующих и протективных компонентов на биологическую активность рекомбинантного вируса гриппа TB FLU ESAT62A AG85A в процессе приготовления и хранения экспериментальных образцов табулированной формы вакцины против туберкулеза. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — № 3. — С. 65–71.
13. A. B. Tkachuk, V. G. Lunin, A. S. Karyagina, and A. L. Gintsburg. Problems and prospects of development of the subunit TB vaccine. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2014 Apr; 65 (Suppl. 2): 43.
14. Патент РФ № 2539026 (опубликован 10.01.2015).
15. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Auguste P1, Tsertsvadze A2, Pink J3, Court R3, McCarthy N2, Sutcliffe P3, Clarke A3. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 9; 17 (1): 200.
16. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, Kolbus D, Ruhwald M, Andersen P, Dheda K. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 919–28.
17. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. Madhukar Pai1 and Giovanni Sotgiu. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 704–706.
18. Значение Диаскинтеста и Квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей. Белушков В.В., Лозовская М.Э., Новик Г.А., Гурина О.П., Шибакowa Н.Д. *Фундаментальные исследования* № 7, 2012, стр. 34–39.
19. Диагностика туберкулеза. Туберкулин или диаскинтест — что выбрать? Кисличкин Н.Н., Фурс С.М., Красильников И.В., Зазимко Л.А. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014, № 5. Стр. 50–55.
20. Изучение возможности использования нанодисперсии экстракта бересты в качестве адьюванта вакцинных препаратов И.В. Красильников, А.В. Иванов, А.М. Николаева, В.В. Машин // *Сиб. мед. журн.* — 2011. — Т. 26, № 2. — С. 65–67.
21. Andre S. Nell, Eva D'Irom, Patrick Bouic, Montserrat Sabaté, Ramon Bosser, Jordi Picas, Mercè Amat, Gavin Churchyard, Pere-Joan Cardona Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the Novel Antituberculous Vaccine RUTI: Randomized, Placebo-Controlled Phase II Clinical Trial in Patients with Latent Tuberculosis Infection. *PLoS One*, Published: February 26, 2014.
22. Van Rhijn I, Ly D, Moody DB. 2013. CD 1a, CD 1b, and CD 1c in immunity against mycobacteria. *Adv. Exp. Med. Biol.* 783: 181–197.
23. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А., Рудых И.В., Перельман М.И., Пальцев М.А. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // *Молекулярная медицина*. 2008, № 4, с. 4–6.
24. Thomas R. Hawna, Tracey A. Dayb, Thomas J. Scribac, Mark Hatherillc, Willem A. Hanekomc, d, Thomas G. Evanse, Gavin J. Churchyard F., James G. Kublinb, Linda-Gail Bekkerh and Steven G. Selfi Tuberculosis Vaccines and Prevention of Infection. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* December 2014 Vol. 78. No. 4, 650–671.



Кожные проявления нежелательных реакций лекарственной терапии в практике врача-терапевта поликлиники

К. Е. Назимкин, к.м.н., доцент кафедры¹

В. Н. Ларина, д.м.н., проф. кафедры¹

М. Г. Головкин, к.м.н., доцент кафедры¹

М. П. Михайлутова, к.м.н., доцент кафедры¹

П. И. Кузнецов, главный врач²

Ю. А. Никитина, зам.главного врача по медицинской части²

¹Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 8» Департамента здравоохранения г. Москвы

Cutaneous manifestations of adverse drug therapy reactions in practice of outpatient primary care practitioner

K. E. Nazimkin, V. N. Larina, M. G. Golovko, M. P. Mikhailova, P. I. Kuznetsov, J. A. Nikitina

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Municipal polyclinic № 8,; Moscow, Russia

Резюме

Кожные нежелательные реакции являются одними из наиболее частых проявлений осложнений лекарственной терапии амбулаторных больных. В статье приведены эпидемиологические данные, факторы риска, виды кожных осложнений фармакотерапии амбулаторных больных. Знания в области фармакобезопасности помогут врачам-терапевтам предотвратить развитие серьезных кожных лекарственных осложнений у амбулаторных больных.

Ключевые слова: врач-терапевт поликлиники, фармакотерапия, кожные нежелательные реакции лекарственных препаратов, фармакобезопасность.

Summary

Cutaneous adverse reactions are one of the most frequent evidences of outpatient drug therapy complications. The article contains epidemiological data, risk factors, kinds of cutaneous complications of outpatient pharmacotherapy. Knowledge in the field of drug safety will help primary care doctors to prevent the progression of serious outpatient cutaneous medical complications.

Key words: primary care doctor, pharmacotherapy, cutaneous adverse drug reactions, drug safety.

В ежедневной клинической практике практически все врачи встречаются с проблемой возникновения побочных реакций при приеме лекарственных препаратов. Большую группу этих осложнений составляют так называемые кожные нежелательные реакции (КНР).

Кожные нежелательные реакции — это любое патологическое изменение в структуре или функции кожи, ее придатков или слизистых оболочек, которое охватывает все неблагоприятные события, связанные с приемом лекарственных средств, независимо от причины их приема.

Своевременное выявление КНР и лекарственного препарата, который послужил причиной такого осложнения, является весьма актуальным и необходимо для предотвращения дальнейшего развития лекарственных осложнений. В силу специфики клинических про-

явлений КНР наиболее часто пациенты обращаются за помощью к врачу-дерматологу. В связи с активным развитием косметологии и значительным увеличением количества клиник, оказывающих профессиональные косметологические услуги, возросло и количество пациентов, которые обращаются с подобными проблемами к врачам косметологам, особенно на начальных этапах развития нежелательных реакций. Поэтому не только дерматологи и косметологи, но и врачи других специальностей должны быть информированы о вызывающих КНР лекарствах, своевременно их диагностировать на начальных этапах проявления и принимать меры для предупреждения развития тяжелых лекарственных осложнений. Особенно это важно в отношении развития кожных реакций при терапии новыми лекарственными препаратами, которые в настоящее время в большом количестве выходят на фармацевтический рынок.

В большинстве случаев КНР при приеме лекарственных препаратов общеизвестны, однако данные относительно частоты их проявлений, серьезности, и последствий для здоровья на сегодняшний день ограничены и противоречивы. Во-первых, это связано с тем, что в реальной клинической практике возникают трудности в установлении причинно-следственной связи между развившейся КНР и лекарственным препаратом. Наиболее часто это происходит в случае, когда пациент для лечения основного или сопутствующих заболеваний одновременно принимает несколько лекарственных препаратов, механизм взаимодействия которых мало изучен. Во-вторых, относительный недостаток лабораторных методов, позволяющих определить лекарственный препарат, который вызвал нежелательную реакцию, вынуждает врачей ставить диагноз «кожная нежелательная реакция» только

на основании клинических суждений. В-третьих, часто сами заболевания могут клинически проявляться кожной патологией, а развитие нежелательной реакции может остаться без должного внимания врача и восприниматься как осложнение основного заболевания, а не лекарственной терапии.

Эпидемиология

На сегодняшний день данных относительно эпидемиологии развития КНР фармакотерапии недостаточно. Частота развития кожных лекарственных осложнений в популяции развитых стран колеблется от 1 до 3 % случаев, тогда как в развивающихся странах может достигать 2–5 %. Следует отметить, что около 2 % кожных реакций являются серьезными, и меньшее количество из них являются опасными для жизни. Кожные реакции, связанные с осложнением фармакотерапии у госпитализированных пациентов, находящихся под наблюдением врачей, развиваются в 2–3 % случаев. Но данных о частоте таких проявлений у амбулаторных пациентов, к сожалению, очень мало. В первую очередь это связано с неправильной диагностикой кожных проявлений, а также с тем, что в большинстве случаев врачи не связывают их появление с приемом фармакологических препаратов. Тем не менее данные, полученные в исследовании S. Chatterjee с соавт., показали [1], что КНР, вызванные приемом лекарственных препаратов у пациентов, которые обращались в дерматологическое отделение, встречаются достаточно часто. Так, серьезные кожные осложнения на фармакотерапию встречались в 2,6 % случаев, но когда в статистический анализ включили все несерьезные кожные осложнения, то количество таких обращений увеличилось до 15,1 % [2]. Кроме того, исследование разных факторов поражения кожи показало, что около 45 % всех кожных проявлений были связаны с осложнением фармакотерапии [3]. По данным активного проспективного мониторинга безопасности фармакотерапии амбулаторных больных, проведенного в одной из поликлиник города Москвы, кожные нежелательные

реакции составили 11,9 % [4]. Эти и другие исследования свидетельствуют о том, что врачи обращают мало внимания на развитие кожных, особенно «несерьезных», лекарственных осложнений. Вышеизложенное свидетельствует о необходимости тщательного сбора анамнеза и своевременной диагностики любых кожных проявлений врачами любых специальностей.

Факторы, влияющие на развитие кожных нежелательных реакций при фармакотерапии

Возраст, особенно старше 65 лет, является существенным фактором риска развития КНР. С возрастом изменяются фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных препаратов, изменяется обмен веществ, часто встречается сопутствующая патология и полипрагмазия [5, 6, 7]. Но несмотря на эти факторы, у людей пожилого возраста аллергические реакции встречаются гораздо реже, чем у лиц более молодого возраста, что, возможно, обусловлено ослаблением реактивности иммунной системы.

Пол. Наиболее часто кожные нежелательные реакции встречаются у женщин, а не у мужчин [7]. В качестве предполагаемых причин указывают разницу в психологическом восприятии побочных эффектов, различия фармакокинетики (например, объема распределения лекарственных препаратов) и гормонального фона.

Сопутствующие заболевания. При диагностике кожных реакций следует учитывать наличие хронических заболеваний почек и печени, которые значительно увеличивают риск развития осложнений при фармакотерапии, что в первую очередь связано с нарушением метаболизма и фармакокинетики лекарственных препаратов. Существуют данные и по другим заболеваниям. Так, вирус иммунодефицита человека увеличивает риск развития сыпи при приеме сульфаниламидов, а инфекционный мононуклеоз — на фоне реакции гиперчувствительности к ампициллину или его аналогам [8].

Генетические особенности и иммунитет, безусловно, играют важную роль в развитии КНР.

По данным исследования, проведенного в Италии, развитие фиксированной лекарственной эритемы связано с наличием антигенов HLA-B 22 и CW, мультиформной эритемы — с антигенами HLA-DQw3, DRw53 и Aw-33, а токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) при лечении сульфаниламидами — с HLA-A29, B 12 и DR 7-антигенами [9].

Лекарственные препараты. Ряд лекарственных препаратов увеличивают риск развития кожных осложнений. Например, амоксициллин вызывает осложнения в 5,1 %, ампициллин в 3,3 %, ко-тримоксазол в 3,2 % случаев. Повышает риск развития КНР также и одновременный прием нескольких лекарственных препаратов.

Виды кожных нежелательных реакций

Некоторые виды осложнений, особенно тяжелые, являются экзотическими и встречаются редко, некоторые являются лишь частью симптомокомплекса и сопровождаются осложнениями со стороны других органов. Пациенты в таких случаях, как правило, обращаются не к дерматологу и тем более не к косметологу, а к лечащему врачу-терапевту, а в некоторых случаях, например, при синдроме гиперчувствительности или сыпороточной болезни, вынуждены вызывать службу скорой медицинской помощи. При осложнениях легкой степени, сопровождающихся исключительно кожными проявлениями, такими как сыпь, акнеподобные высыпания или дисхромии, пациенты в первую очередь обращаются к дерматокосметологам, поэтому на практике они могут встречаться достаточно часто. В табл. 1 приведены наиболее часто встречающиеся виды нетяжелых кожных осложнений лекарственной терапии и препараты, которые могут вызывать их появления [10].

В табл. 2 представлена общая информация о некоторых экзотических осложнениях [10], так как дифференциальная диагностика и характер течения осложнений подробно изложены в руководствах по дерматовенерологии и специальной литературе.

Таблица 1
Наиболее часто встречающиеся виды нетяжелых кожных осложнений лекарственной терапии в практике врача-терапевта поликлиники

Кожные осложнения	Характеристика	Лекарственные средства
Экзантематозная (макулопапулезная) сыпь	Самый частый вид кожных осложнений фармакотерапии. Может развиваться в разное время после начала применения любого лекарственного препарата. Клинические проявления могут быть кореподобными, скарлатиноподобными или краснухоподобными, состоять из большого количества маленьких папул или геморрагических высыпаний, которые обычно вызывают сильный зуд	Ампициллин, амоксициллин, сульфаниламиды, фенитоин, карбамазепин, НПВС, ципрофлоксацин, цефалоспорины, барбитураты, тиазиды, фенотиазин, напроксен, хинидин
Фиксированная лекарственная эритема	Проявляется единичными или немногочисленными сильно разграниченными эритематозными высыпаниями, которые быстро проходят, но остается местная гиперпигментация. Обычные места локализации: лицо, гениталии и конечности. После повторного приема препаратов характерно развитие высыпаний на тех же участках тела	Сульфаниламиды, особенно котримоксазол, НПВС, фенолфталейн, тетрациклин, ципрофлоксацин
Крапивница	Крапивница проявляется в виде строго ограниченных, приподнятых, отечных и эритематозных волдырей, обширно рассеянных на теле. Высыпания при крапивнице редко сохраняются дольше 24 часов. Является реакцией гиперчувствительности немедленного типа, поэтому может быть предвестником тяжелых осложнений вплоть до ангионевротического отека или фатальной анафилаксии	Пенициллин, сульфаниламиды, цефалоспорины, тетрациклины, мочегонные средства, транквилизаторы, болеутоляющие средства, миорелаксанты и антигипертензивные средства
Розовый лишай	Остро развивающееся поражение, характеризующиеся образованием плоских чешуйчатых участков круглой или овальной формы с изменением их цвета от ярко красного до фиолетового. Осложнения могут развиваться как на теле, так и на конечностях. Высыпания сопровождаются сильным зудом, не купирующимся приемом антигистаминных средств. Полный регресс наступает через 5–10 дней после отмены лекарственного препарата	Каптоприл, гидрохлортиазид, аллопуринол, нимесулид, ацетилсалициловая кислота
Акнеподобные высыпания	Повреждения обычно монотипные и собственно угри отсутствуют	Стероиды, йодиды, бромиды, дантролен, даназол, хинидин, литий, имуран
Фотодерматоз	Изменения кожи, схожие с загаром, которые локализуются на открытых участках. Обусловлены фототоксическим и фотоаллергическим эффектами	Фенотиазины, тетрациклины, сульфаниламиды, амиодарон
Подкожные липодистрофии	Атрофия жировой ткани чаще всего связана с многократными инъекциями инсулина	Инсулин

Тактика диагностики и ведения пациентов с кожной нежелательной реакцией фармакотерапии

Выявление кожных проявлений нежелательных реакций обычно не вызывает у врачей каких-либо затруднений, как правило именно с этими проблемами и обращаются пациенты. Сложности возникают в случаях, когда неправильно установлена причина осложнения, и симптоматическое лечение не дает результатов. Поэтому в первую очередь необходимо тщательно собрать анамнез и выяснить у пациента, какие препараты он принимает или принимал в последнее время. Знание лекарственных препаратов или их комбинаций, а также возможных кожных проявлений, которые могут развиваться при их приеме, могут оказать огромную помощь в верификации причины осложнений.

Как только был выявлен лекарственный препарат, с приемом которого связана нежелательная реакция, следует планировать дальнейшую тактику ведения пациента, цель которой в большинстве случаев заключается в немедленной отмене лекарственного средства. К сожалению, не всегда это

возможно, так как пациенты с кожными лекарственными осложнениями часто имеют сопутствующую патологию и принимают одновременно несколько препаратов. Решение об отмене фармакотерапии принимается с учетом следующих факторов:

1. серьезность КНР и подтверждение причинно-следственной связи кожной нежелательной реакции с лекарственным препаратом;
2. серьезность заболевания, для лечения которого был назначен лекарственный препарат;
3. возможность компенсировать развитие кожных проявлений лекарственного осложнения;
4. возможность назначения лекарственных препаратов других фармакологических групп.

При замене фармакотерапии особое внимание следует уделять тому, чтобы любые лекарственные препараты, которыми заменяют, не были бы связаны фармакологически и (или) химически с подозреваемым лекарственным средством. Например, аллергические реакции пенициллина имеют перекрестную реакцию с цефалоспоридами; реакции

сульфаниламида имеют перекрестные реакции с другим лекарственным препаратом, производным сульфаниловой кислоты. При решении об отмене лекарственного препарата необходимо рассматривать соотношение риска и пользы от приема каждого лекарственного средства.

Терапия для большинства поражений кожи, связанных с приемом лекарственных препаратов, в большинстве случаев зависит от определенного типа реакции. Например, терапия при экзантематозной сыпи несложна и легко поддается лечению. Начинают, как правило, с приема антигистаминных лекарственных препаратов, а препаратами выбора могут быть глюкокортикоиды в умеренных дозах (гидрокортизон или дезонид). Также используются увлажняющие лосьоны, особенно на этапе шелушения высыпаний.

Серьезные реакции, типа синдрома Стивена Джонсона, токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) или реакций гиперчувствительности, требуют госпитализации и особого наблюдения за пациентом (контроль электролитного баланса и признаков развития вторичной ин-

Таблица 2

Тяжелые и редко встречающиеся кожные осложнения лекарственной терапии в практике врача-терапевта поликлиники

Кожные осложнения	Характеристика	Лекарственные средства
Эксфолиативный дерматит	Обычно развивается в виде экзантематозных, эритематозных и экссудативных поражений кожи в местах сгибания конечностей, которые быстро сливаются, поражая большую площадь кожных покровов (до 90%). Это серьезное жизнеугрожающее заболевание, особенно у пожилых пациентов	Сульфаниламиды, противомаларийные средства, пенициллин, тиацетазон и разнообразные гомеопатические средства. Инкриминируемые лекарственные препараты: каптоприл, цефокситин и тагамет
Острая генерализованная пустулезная экзантема	Относится к редким осложнениям, имеет вид нефолликулярной пустулезной сыпи и сопровождается эритемой, зудом и жжением. Начинает развиваться на лице или сгибательных поверхностях конечностей. Высыпания сохраняются в течение 7–9 дней, впоследствии происходит их шелушение. Слияние пустул может привести к отделению эпидермиса, что сопровождается положительным симптомом Никольского	Антибиотики группы бета-лактамов и макролидов, хлорамфеникол, изониазид, аллопуринол, буфенин, имипинем, гентамицин, ранитидин, фенитоин, ацетазоламид, доксициклин, ацетаминофен и др.
Васкулиты	Фармакотерапия является причиной около 10% всех случаев острых кожных васкулитов. Проявления васкулитов разнообразны и их можно заподозрить при наличии эритематозных пятен, геморрагических пузырьков, папул, волдырей, экхимозов и больших узелков. Тем не менее как осложнение чаще всего проявляется выраженной пурпурой с преимущественной локализацией в области нижних конечностей	Аллопуринол, пенициллин, аминопенициллин, сульфаниламиды, тиазиды, пиразолоны, формалин, пропилтиоурацил, стрептомицин, фенотиазин, аминосалициловая кислота, витамины, тамоксифен и оральные контрацептивы
Сывороточная болезнь	Это реакция гиперчувствительности III типа. Сывороточная болезнь в ее обычной форме клинически выражается лихорадкой, крапивницей, длящийся более 24 часов, ангионевротическим отеком, артралгиями и (или) артритом и увеличением лимфатических узлов. Диагноз сывороточной болезни в 50% случаев ставится интуитивно	Сыворотка лошадей, входящая в состав противостолбнячной сыворотки, прием пенициллина, стрептомицина, сульфаниламидов, тиаурацила, дифенил-гидантоина и аминосалициловой кислоты
Синдром гиперчувствительности	Серьезная реакция, характеризующаяся кожной сыпью и лихорадкой, с гепатитом, артралгией, увеличением лимфатических узлов	Антиэpileптические лекарственные препараты, дапсон, аллопуринол, сорбинил и лекарственные препараты, содержащие золото
Мультиформная эритема	Мультиформная эритема — это экзотический вид кожного поражения, которое чаще всего вызывается вирусом герпеса или другими инфекциями, однако в последнее время появилась информация о достоверной связи развития данного осложнения и приема некоторых лекарственных средств. Характеризуется появлением эритематозных пятен, буллезным поражением кожи, которые обычно локализируются симметрично на разгибательной поверхности предплечий. В процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки	Барбитураты, пенициллины, фенитоин, сульфаниламиды
Синдром Стивена-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Синдром Стивена-Джонсона — это серьезное осложнение с высоким процентом фатального исхода [11, 12, 13], характеризующееся плоскими нетипичными повреждениями кожи или геморрагическими пятнами с пузырями. Локализованы поражения главным образом на туловище, но могут распространяться и на другие части тела. В процесс могут быть вовлечены слизистые оболочки Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) — это жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся высокой лихорадкой и сливной эритемой, сопровождаемой некрозом	Тиацетазон + аллопуринол, барбитураты + изониазид, дифенилгидантоин + хлорпромазин, эритромицин + карбамазепин, фенилбутазон + рифампицин, котримоксазол + НПВС, эфиры салициловой кислоты + ампициллин, окситетрациклин + оксифенбутазон, фенилбутазон, пироксикам, пиридинол, дилизазем

фекции) [14]. Синдром гиперчувствительности в виде системной реакции, для которой характерны лихорадка, тонзиллит, кожная сыпь и поражение внутренних органов, является угрожающим для жизни состоянием, требующим стационарного лечения. Своевременно установленный диагноз и отмена причастного к развитию нежелательной реакции лекарственного препарата при данной патологии являются жизневажными. Описаны случаи, что у пациентов, которым не был своевременно поставлен диагноз и был продолжен прием виновного лекарственного препарата, развилась тяжелая патология печени, требующая ее трансплантации [15].

После того как кожное поражение, связанное с фармакотерапией, было диагностировано и вылечено, необходимо проинформировать пациента относительно риска развития повторных

кожных нежелательных реакций при фармакотерапии. Требуется разъяснить и убедить пациентов о необходимости носить с собой медицинскую документацию, содержащую информацию об аллергии и (или) непереносимости лекарственного препарата, особенно если при их приеме развилась серьезная КНР.

Нельзя забывать и о генетической предрасположенности организма к развитию кожного лекарственного осложнения, в данном случае семейный анамнез играет немаловажную роль.

Заключение

Оценка пользы и риска в каждом случае назначения лекарственного препарата является неотъемлемой частью работы врача. Врачи должны быть готовыми к потенциальному развитию кожных нежелательных реакций и уметь их идентифицировать на ранних сроках. Однако гораздо

лучше, если врачи смогут препятствовать развитию кожных нежелательных реакций, что возможно достичь, только обладая хорошими знаниями в области фармакобезопасности.

Важно помнить, что серьезные кожные нежелательные реакции, связанные с осложнением фармакотерапии, являются довольно частыми причинами для судебных разбирательств. Не предупреждая пациента о потенциальных кожных нежелательных реакциях терапии, назначение лекарственных средств пациенту с анамнезом кожных осложнений при фармакотерапии или препарата с перекрестной реакцией является самой частой ошибкой, приводящей к судебным-медицинским разбирательствам.

И наконец, хотелось бы отметить, что обо всех кожных нежелательных реакциях, развившихся вследствие фармакотерапии, необходимо сообщать

в центры системы фармаконадзора, особенно если кожная нежелательная реакция является серьезной и (или) неожиданной. Эти центры созданы специально для сбора данных и информирования врачей о возможных лекарственных осложнениях, используя разные источники передачи медицинской информации: внесение информации о неожиданных нежелательных реакциях в типовые клинико-фармакологические статьи, публикации в периодической медицинской печати, проведение научно-практических конференций и др. [16].

Своевременная информированность врачей о развитии неожиданных нежелательных реакций позволит существенно сократить частоту развития уже ожидаемых лекарственных осложнений.

Список литературы

1. Chatterjee S, Ghosh A., Barbhuiya J., Dey S. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2006; 38: 429–31.
2. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*.— 1998; 279: 1200–5.
3. Ajayi F., Sun H., Perry J. Adverse drug reactions: A review of relevant factors. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1093–101.
4. Назимкин К.Е. Комплексная оценка безопасности лекарственных средств в амбулаторной практике методом активного проспективного мониторинга // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва.— 2008, с. 28.
5. Кукес В.Г., Свистунов А.А., Миронов А.Н., Сычев Д.А. Клинико-фармакологические аспекты взаимодействия лекарственных средств с позиции персонализированной медицины // Учебное пособие, 2012, с. 44–45.
6. Персонализированная медицина: Клинико-фармакологические аспекты // Под редакцией Кукеса В.Г.— М.: Издательство АНО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014, с. 107.
7. Рудык М.Я., Ежова Л.Г., Котовская Ю.В. и др. Особенности побочных реакций на лекарственные средства со стороны кожи у госпитальных больных // *Земский врач*.— 2012, № 1 (11).— С. 32.
8. Клиническая фармакология: национальное руководство // Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, с. 407, 441.
9. Григорьев Д.В. Многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла — современная трактовка проблемы // *Русский медицинский журнал*.— 2013.— № 22.— С. 1073–1083.
10. Назимкин К.Е. Кожные проявления нежелательных реакций фармакотерапии // *Косметика & медицина*, 2009.— № 1.— С. 52–58.
11. Harr T., French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome // *Orphanet Journal of Rare Diseases*.— 2010.— № 5.— P. 39–40.
12. Tan S., Tay Y. Profile and Pattern of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a General Hospital in Singapore: Treatment Outcomes // *Acta Derm Venereol*.— 2012.— № 92.— P. 62–66.
13. Adverse cutaneous drug eruption / Ed. L. E. French.— Basel: KARGER, 2012.— 240 p.
14. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. и др. Лекарственная аллергия. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*.— 2013.— № 5.— С. 27–40.
15. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени и регуляторные решения // *Русский медицинский журнал*.— 2012. № 1.— С. 36–41.
16. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016). Статья 96. Мониторинг безопасности медицинских изделий.



«АстраЗенека» представила результаты российского исследования CERHEUS II на конгрессе EuroPrevent — 2017

В апреле в Малаге (Испания) на конгрессе Европейского общества профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (EuroPrevent) компания «АстраЗенека» в рамках одной из сессий представила результаты российского наблюдательного исследования CERHEUS II.

CERHEUS II представляет собой многоцентровое наблюдательное исследование, проводившееся в амбулаторном звене. В него были включены 2704 пациента в 77 клинических центрах по всей России. Национальный координатор исследования — главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, профессор С.А. Бойцов.

Основной целью данного исследования являлась оценка доли пациентов с сердечно-сосудистым (СС) риском от умеренного до очень высокого, получающих гиполипидемическую терапию, у которых достигнуты целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), определенные рекомендациями V Европейской объединенной рабочей группы в 2012 году. Также задачей исследования было определение процента пациентов, достигших целевых значений ХС-ЛПНП в группах, получавших гиполипидемическую терапию с целью первичной или вторичной профилактики. С целью оценки зависимости между достижением целевых значений ХС-ЛПНП и профилями пациентов была разработана многомерная модель логистической регрессии. Исследование CERHEUS II явилось продолжением исследования CERHEUS, которое проводилось компанией «АстраЗенека» в 2010–11 годах, и было запущено в связи с изменением подходов к стратификации рисков и целевых значений ХС-ЛПНП.

Средний возраст пациентов в данной популяции составил 62,7 (±10,0) года. В исследование были включены 1436 (53,1%) мужчин и 1267 (46,9%) женщин. Артериальная гипертензия имела у 92,2% пациентов. В семейном анамнезе более чем у трети включенных пациентов (35,6%) отмечалось раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников; у 24,0% пациентов был сахарный диабет, 18,2% пациентов были курильщиками. В целом 91,2% пациентов были отнесены к категории очень высокого СС риска. Все пациенты получали гиполипидемическую терапию, при этом 99,7% получали статины в виде монотерапии или в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами.

Средний уровень ХС-ЛПНП при визите пациента составил 2,76 (±1,016) ммоль/л. Лишь у 17,4% (95% доверительный интервал (ДИ): 15,9–18,8%) пациентов были достигнуты целевые значения ХС-ЛПНП. У более чем половины (55,0%) пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевого уровня ХС-ЛПНП, разница между измеренными уровнями ХС-ЛПНП и их индивидуальными целевыми значениями не превышала 1 ммоль/л. У 71,9% пациентов эта разница не превышала 1,5 ммоль/л. У лиц, получавших гиполипидемическую терапию с целью первичной профилактики (n = 943), была установлена достоверно более высокая частота достижения целевых значений ХС-ЛПНП, чем у пациентов, у которых проводилась вторичная профилактика (n = 1760) (19,7 по сравнению с 16,1% соответственно; p = 0,017). Положительными предикторами достижения целевых значений ХС-ЛПНП были удовлетворенность пациентов текущей гиполипидемической терапией (p = 0,034) и высокая приверженность пациентов к проводимой терапии (отсутствие пропуска доз) (p < 0,001). Отрицательными предикторами стали семейный анамнез раннего начала ИБС (p = 0,015), текущее наличие ИБС (p < 0,001), беспокойство пациентов в связи с текущей гиполипидемической терапией (p = 0,034) и мнение пациента о возможности пропуска приема препаратов с определенной частотой (p = 0,044). Анализ, основанный на опросе пациентов о приверженности режиму терапии, продемонстрировал, что большинство (89,8%) пациентов принимали назначенную гиполипидемическую терапию ежедневно. Лишь 7,8% пациентов пропускали прием гиполипидемических препаратов.

Таким образом, по данным исследования CERHEUS II, целевые значения ХС-ЛПНП достигаются менее чем у 20% российских пациентов. Подгруппа пациентов первичной профилактики демонстрирует значимо более высокий уровень достижения целевого уровня ХС-ЛПНП по сравнению с группой вторичной профилактики. Вероятность достижения целевых значений ХС-ЛПНП была выше у приверженных проводимой терапии пациентов без раннего начала ИБС в семейном анамнезе и с отсутствием ИБС в собственном анамнезе.



Саркопения в старческом возрасте

С. В. Тополянская, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2¹

И. А. Гусев, и.о. заведующего рентгенологическим отделением²

¹Кафедра госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3» Департамента здравоохранения г. Москвы

Sarcopenia in very elderly patients

S. V. Topolyanskaya, I. A. Gusev

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Hospital for War Veterans No. 3; Moscow, Russia

Резюме

В статье отражены современные представления о возможных причинах и основных аспектах патогенеза синдрома саркопии у пациентов старческого возраста. Особое внимание уделено современным диагностическим подходам к распознаванию саркопии. Представлены предварительные результаты исследования саркопии у больных ИБС старше 90 лет.

Ключевые слова: саркопения, мышечная масса, сила мышц, скорость ходьбы, состав тела, двухэнергетическая абсорбциометрия, динамометрия, старческий возраст.

Summary

Modern concepts about possible causes and main pathogenetic aspects of sarcopenia in very elderly patients are described in the article. Special attention to the modern diagnostic methods of sarcopenia detection has been devoted. The preliminary results of sarcopenia evaluation in patients older than 90 years suffering from coronary artery disease are presented.

Key words: sarcopenia, muscle mass, muscle strength, gait speed, body composition, dual-energy X-Ray absorptiometry, dynamometry, very elderly.

Под саркопенией понимают обычно снижение мышечной массы и силы мышц у лиц пожилого и старческого возраста. Название происходит от греческих слов (*sarx* — плоть, тело и *penia* — потеря). Первоначально под этим термином, предложенным Rosenberg в 1989 году, подразумевали под собой прогрессирующую потерю массы скелетных мышц по мере старения. В последующем в данное понятие стали включать также снижение мышечной силы и функции [1–4]. По определению Европейской рабочей группы по изучению саркопии у пожилых (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), саркопения представляет собой прогрессирующую и генерализованную потерю массы скелетных мышц, а также их силы или функции, приводящую к различным неблагоприятным исходам, включая инвалидность, ухудшение качества жизни и смерть [1].

Хотя к изучению данной проблемы приступили относительно недавно, уже проведено большое число исследований по изучению эпидемиологии, возможных этиологических факторов и патогенеза

саркопии; за последнее десятилетие число исследований в этой области выросло в геометрической прогрессии [2]. Саркопения представляет собой один из важнейших гериатрических синдромов и важный фактор развития инвалидности и смертности у больных пожилого и старческого возрастов. Снижение мышечной массы и силы, как закономерный биологический феномен, связанный со старением, создает немалые трудности не только для пожилого человека, но и для общества в целом [1–4]. Согласно данным американских исследователей, саркопения обходится государству более чем в 18,4 миллиарда долларов в год [2]. По данным литературы, распространенность саркопии у лиц старше 60 лет варьирует от 7 до 52 % в зависимости от возраста, пола, сопутствующей патологии и исследуемой популяции (например, лица, проживающие в домашних условиях или в домах престарелых) [2, 5–6].

Следует отметить, что снижение мышечной массы начинается уже на четвертом десятилетии жизни и к восьмому десятилетию достигает 30–50 % от исходных значений [4]. Потеря мышечной массы, составляю-

щей более половины всей массы тела, приводит к тяжелым и необратимым последствиям, существенно ухудшающим прогноз пожилых людей. Зачастую именно саркопения определяет снижение функциональных способностей и развитие инвалидности у пожилых людей, являясь краеугольным камнем в развитии феномена так называемой старческой астении (frailty). Саркопения нередко ассоциируется с различными патологическими состояниями, например, с повышенной инсулинорезистентностью, падениями, переломами, депрессией и в конечном итоге приводит к увеличению числа госпитализаций и смертности больных [1–4, 7].

Физиологические и патологические изменения в скелетной мускулатуре по мере старения характеризуются общим снижением объема и числа мышечных волокон, а также выраженной инфильтрацией скелетных мышц фиброзной и жировой тканью. Хотя возрастные биологические изменения мышечных волокон составляют, безусловно, основу саркопии, становится все более понятным, что ожирение и жировая инфильтрация скелетных мышц тоже играют важную



Рисунок 1. Причины Саркопии (по J. E. Morley, 2012, с изменениями).

роль в развитии и прогрессировании саркопии. Этот феномен получил название «саркопическое ожирение». Первоначально предполагали, что именно снижение массы тела наряду со снижением массы скелетных мышц вызывает мышечную слабость у пожилых людей, однако сейчас очевидно, что жировая инфильтрация мышц также участвует в снижении мышечной силы и функциональных возможностей человека преклонного возраста [4, 7].

Причины саркопии достаточно многообразны и включают в себя как факторы внешней среды, так и различные заболевания, провоспалительные состояния, патологические изменения митохондрий, снижение числа нейромышечных соединений, а также гормональные нарушения (рис. 1). Двигательная активность человека с возрастом, как правило, снижается, в частности, из-за большого числа хронических заболеваний, приводящих к астении или различным болевым синдромам. Кроме того, большой вклад в развитие саркопии вносят снижение адекватного потребления белковой и высококалорийной пищи, низкий уровень витамина D и другие факторы. Накладываясь на неизбежные возрастные изменения мышечной ткани, эти факторы усугубляют потерю мышечной массы и силы. Полагают, что важную роль в уменьшении мышечной массы

у пожилых людей играет нарушение иннервации миофибрил. По мере старения нарушения иннервации могут возникнуть на любом уровне: от центральной нервной системы до мышечных клеток непосредственно в самой мышечной ткани. Формирующиеся патологические изменения включают в себя гибель мотонейронов в ЦНС, снижение функции оставшихся мотонейронов, демиелинизацию аксонов и исчезновение терминалей. Накопление реактивных форм кислорода в пожилом возрасте может приводить к так называемому окислительному стрессу, повреждающему биомолекулы и способствующему снижению мышечной массы и силы. Известно, что необратимое окисление макромолекул, в том числе белков и липидов, приводит к накоплению пигмента под названием липофусцин, так называемого пигмента старения [2, 4, 7–8].

В развитии и прогрессировании саркопии существенную роль играет и уменьшение уровня гормонов, принимающих важное участие в метаболизме мышечной ткани, например, инсулиноподобного фактора роста-1, дегидроэпиандростерона сульфата, тестостерона и эстрогенов. Активация провоспалительных механизмов, связанных как с наличием различных хронических заболеваний, так и непосредственно с возрастными изменениями в иммунной

системе, также вносит свой важный вклад в развитие и прогрессирование саркопии. В ряде исследований продемонстрирована убедительная взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа и других) и снижением мышечной силы, функциональной способности и, наконец, развитием инвалидности. Стоит отметить, что многие хронические заболевания, включая хроническую сердечную и почечную недостаточность, рассматривают как одни из самых распространенных триггеров активации различных провоспалительных медиаторов. Взаимосвязь воспаления и саркопии подтверждается и тем, что при таких хронических воспалительных заболеваниях, как ревматоидный артрит, очень часто наблюдаются мышечная атрофия, дегенерация мышечных волокон и даже кахексия. Наконец, не вызывает сомнения и другой возможный фактор развития саркопии: утрата с возрастом способности к регенерации и замещению скелетных мышц. Стволовые мышечные клетки — ключевой фактор регенерации мышц — с возрастом патологически изменяются, а скорость их миграции заметно замедляется [2, 4].

В последние годы все большее значение в развитии саркопии придают патологическим изменениям в митохондриях, обнаруживаемым в мышечных клетках пожилых людей и способствующим снижению мышечной массы и функции мышц. Недавно было показано также, что важную роль в нарушении регенерации скелетных мышц могут играть и возрастные изменения в системе ангиотензина. Продemonстрировано, например, что применение лозартана (антагониста рецепторов ангиотензина I типа) в экспериментальных исследованиях на моделях животных способствовало ускорению репарации мышечных волокон и предотвращению их атрофии. Апоптоз или программируемая гибель клеток также могут играть роль в развитии саркопии. Ускорение апоптоза ассоциировалось в ряде исследований с более выраженным снижением мы-

шечной массы и более медленной скоростью ходьбы у пожилых людей. Предполагается и возможная роль трансформирующего фактора роста бета в возрастной патологии мышечной ткани [4].

В клинической практике важно подразделение саркопении на первичную и вторичную. Саркопения рассматривается как первичная или связанная с возрастом, когда не выявляется каких-либо других видимых причин потери мышечной массы, за исключением возрастных изменений. Саркопения считается вторичной при наличии каких-либо заболеваний или патологических состояний, способных повлиять на состояние мышечной ткани. В соответствии с классификацией EWGSOP выделяют:

1. саркопению, вызванную низкой физической активностью;
2. саркопению, ассоциированную с каким-либо заболеванием (тяжелой сердечной, легочной, печеночной, почечной недостаточностью; воспалительным или онкологическим заболеванием, а также с эндокринной патологией);
3. саркопению, обусловленную недостаточным поступлением в организм белковых продуктов (синдром мальабсорбции; патология желудочно-кишечного тракта или применение препаратов, вызывающих анорексию) [1].

У лиц пожилого и старческого возрастов саркопения носит, очевидно, многофакторный характер и вызвана как возрастными изменениями мышечной ткани, так и гиподинамией, нарушениями питания, различными хроническими заболеваниями. Практически невозможно поэтому точно определить, носит ли саркопения у данного пожилого человека первичный или вторичный характер.

Единой точки зрения относительно диагностики саркопении пока не существует. Наиболее распространен диагностический подход, предложенный Европейской рабочей группой по изучению саркопении у пожилых [1]. В соответствии с рекомендациями этой

группы, саркопению диагностируют по снижению мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и (или) функциональных способностей. Согласно классификации EWGSOP, выделяют пресаркопению, саркопению и тяжелую саркопению. Стадия пресаркопении характеризуется низкой мышечной массой, но не сопровождается снижением силы мышц или функциональных способностей. Эта стадия может быть определена только путем специального обследования, направленного на оценку мышечной массы. Стадия саркопении характеризуется низкой мышечной массой в сочетании со снижением мышечной силы или снижением функциональных способностей. Тяжелая саркопения — патологическое состояние, характеризующееся снижением всех трех компонентов: мышечной массы, силы мышц и функциональных способностей [1].

В научной литературе описаны множество методик, позволяющих оценить состояние мышечной массы и включающих в себя компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, двухэнергетическую абсорбциометрию, биоимпедансный анализ [1–11]. Использование компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с целью оценки мышечной массы пока не нашло широкого распространения ни у нас в стране, ни за рубежом. Ограничениями к их использованию является высокая стоимость исследования, отсутствие соответствующих программ для анализа и обученных специалистов. Чаще всего для оценки мышечной массы применяют двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, позволяющую достоверно оценить не только состояние минеральной плотности костной ткани (что широко используют в нашей стране), но и содержание жировой ткани в организме и так называемой тощей ткани, включающей в себя и мышечную. Для данного анализа применяют специальную программу «Состав тела» (Body composition). Следует отметить, что точность оценки мышечной массы с помощью этого метода может коле-

баться в зависимости от возраста пациента и различных патологических состояний. Кроме того, в отличие от компьютерной или магнитно-резонансной томографии, с помощью этого метода нельзя визуализировать внутримышечные отложения жировой ткани, которые также могут влиять на нормальное функционирование мышц. Однако, несмотря на данные ограничения, двухэнергетическая абсорбциометрия остается основным методом, позволяющим в рутинной практике достаточно точно оценить состав тела и мышечную массу. При использовании данного метода измеряют так называемую аппендикулярную мышечную массу, представляющую собой сумму нежировых тканей четырех конечностей. Для большей объективизации затем рассчитывают скелетно-мышечный индекс, представляющий собой отношение аппендикулярной мышечной ткани к росту тела в квадрате. Для диагностики саркопении используют снижение этого индекса на два стандартных отклонения и более по сравнению с молодыми лицами того же пола [2–3, 6, 10]. В зависимости от изученных популяций референсные значения для диагностики саркопении варьируют, но для диагностики снижения мышечной массы наиболее приняты показатели скелетно-мышечного индекса: до 5,67 кг/м² у женщин и до 7,25 кг/м² у мужчин [6].

При невозможности проведения двухэнергетической абсорбциометрии для оценки мышечной массы может применяться биоимпедансный анализ или антропометрические методики. В реальной практике именно антропометрические методики остаются наиболее частыми инструментами диагностики саркопении. Используют такие показатели, как окружность голени, окружность средней трети плеча и толщина складки, индекс массы тела. Однако у пожилых людей использование антропометрических методик создает условия для неправильных результатов. Потеря эластичности кожи и перераспределение жировой ткани с возрастом, в том числе в рамках



Рисунок 2. Алгоритм диагностики саркопении (EWGSOP).

так называемого саркопенического ожирения, приводят к неправильной интерпретации данных, полученных при измерении окружностей конечностей или толщины складки у людей старческого возраста. Несмотря на множество ограничений, антропометрические методы остаются самыми простыми, недорогими, неинвазивными методами для оценки размеров, пропорций и состава тела человека и, не требуя дополнительного оборудования, могут применяться в качестве скрининговых инструментов диагностики саркопении [1–4, 9]. При постановке диагноза саркопении с помощью этих методик больного следует направить на дополнительное обследование состава тела с помощью двухэнергетической абсорбциометрии.

Биоимпедансный анализ — метод для оценки объема жировой и тощей массы в организме, основанный на разнице в электрическом сопротивлении различных сред. Этот ме-

тод недорогой, не требует специально обученного персонала и легко может применяться в реальной клинической практике, в том числе в амбулаторном звене, несмотря на свои ограничения и недостаточную точность оценки (прежде всего, переоценку объема тощей ткани и недооценку жировой ткани в организме) [3].

Для измерения мышечной силы наиболее часто используют метод динамометрии с оценкой силы сжатия кисти. Критерии снижения мышечной силы варьируют от исследования к исследованию, но в целом составляют менее 20 кг для женщин и 30 кг для мужчин [6]. Этот метод оценки мышечной силы очень простой, дешевый и неинвазивный, не требует специальных навыков и дорогостоящего оборудования, поэтому легко может применяться в амбулаторных условиях.

Физическую активность оценивают путем различных методик, однако наиболее часто измеряют скорость

ходьбы. Это широко известный, простой и не требующий никакого дополнительного оборудования или специальных навыков тест. EWGSOP рекомендует тест оценки скорости ходьбы на 4 м [1]. В общетерапевтической практике широко используется тест шестиминутной ходьбы. Снижение скорости ходьбы менее 0,8 м/с или, по некоторым данным, менее 1 м/с указывает на снижение функциональных способностей мышц и служит одним из критериев диагноза саркопении. Кроме того, может использоваться тест «Встань и иди», в рамках которого больного просят встать со стула стандартной высоты, пройти 3 м, повернуться, вернуться обратно и вновь сесть на стул. В рамках научных исследований применяют и более развернутые функциональные тесты, например, Short Physical Performance Battery Test, и другие [1–3].

При постоянно возрастающей популяции людей пожилого и старческого возрастов (на фоне ограниченных ресурсов здравоохранения) обследовать в первичном звене всех пожилых лиц на наличие саркопении не представляется возможным. Задача врача общей практики — выделить больных с наибольшей долей вероятности саркопении и направить их на специализированное, в том числе гериатрическое обследование. Зарубежными коллегами были предложены так называемые симптомы тревоги (red flags), с наибольшей долей вероятности свидетельствующие о наличии саркопении [2–3]. К ним относятся жалобы пациента на снижение веса, снижение силы рук и ног, общую слабость, повышенную утомляемость, затруднения в передвижении, в выполнении других видов физической активности, включая повседневную активность, а также падения. При осмотре врач может выявить общую слабость у пациента, визуально определить снижение мышечной массы и снижение скорости ходьбы, а также измерить массу тела [3]. С нашей точки зрения, более удобны и просты в применении скрининговые критерии, предложенные другой группой исследователей.

Скрининг-критерии саркопении для врачей общей практики:

1. непреднамеренное снижение массы тела за последнее время (более 5 % от общей массы);
2. жалобы больного на трудности в передвижении, уменьшении силы, снижение функциональных способностей и ухудшение общего здоровья;
3. частые падения;
4. состояние после длительной госпитализации;
5. хронические заболевания (хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит и онкологические заболевания) [2].

С нашей точки зрения, к наиболее выполнимым скрининговым методам для диагностики саркопении можно отнести тест «Встань и иди», позволяющий быстро и просто оценить функциональные возможности индивида, а также динамометрию для оценки мышечной силы. При снижении мышечной силы (по результатам динамометрии), скорости ходьбы (менее 1 м/с) или при невозможности самостоятельно встать со стула больных целесообразно направлять на исследование состава тела, включающее оценку мышечной массы (с помощью двухэнергетической абсорбциометрии или биоимпедансного анализа) [2]. В соответствии с зарубежными рекомендациями на исследование состава тела также следует направлять больных, прикованных к постели, однако выполнение этих рекомендаций в условиях российской действительности вызывает сомнения.

Опубликованные в медицинской литературе противоречивые данные относительно распространенности саркопении у лиц пожилого и старческого возрастов послужили основанием для предпринятой нами попытки изучения саркопении у больных ишемической болезнью сердца старше 90 лет (относящихся к возрастной категории долгожителей). Данная работа выполняется на клинической базе госпиталя

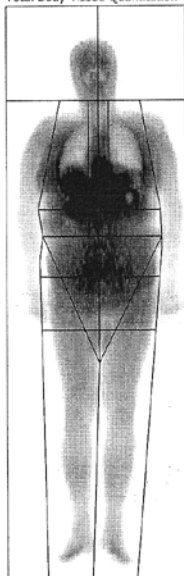
BODY COMPOSITION

Region	Tissue ¹ (%Fat)	Region (%Fat)	Tissue ¹ (g)	Fat ¹ (g)	Lean ¹ (g)	BMC (g)	Total Mass (kg)
Left Arm	44,0	41,8	4 015	1 766	2 248	210	4,2
Left Leg	34,8	33,0	10 473	3 648	6 825	564	11,0
Left Trunk	45,5	44,6	23 652	10 765	12 887	475	24,1
Left Total	41,6	40,1	39 843	16 561	23 282	1 470	41,3
Right Arm	44,0	42,1	4 154	1 829	2 326	192	4,3
Right Leg	34,8	32,9	10 098	3 513	6 585	563	10,7
Right Trunk	45,5	44,6	22 582	10 276	12 305	453	23,0
Right Total	41,1	39,5	39 418	16 190	23 229	1 542	41,0
Arms	44,0	41,9	8 169	3 595	4 574	402	8,6
Legs	34,8	33,0	20 571	7 160	13 411	1 127	21,7
Trunk	45,5	44,6	46 234	21 040	25 193	928	47,2
Android	53,8	53,4	7 154	3 850	3 304	60	7,2
Gynoid	38,6	37,6	11 485	4 429	7 056	304	11,8
Total	41,3	39,8	79 262	32 750	46 511	3 012	82,3

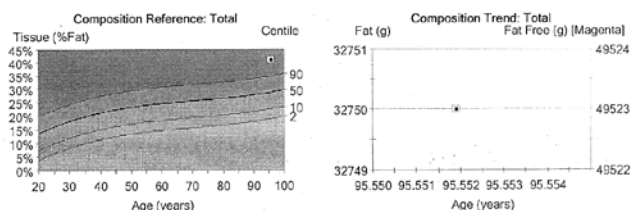
FAT MASS RATIOS

Trunk/ Total	Legs/ Total	(Arms+Legs)/ Trunk
0,64	0,22	0,51

Total Body Tissue Quantitation



COMMENTS:



Trend: Total								
Measured Date	Age (years)	Tissue ¹ (%Fat)	Centile ^{2,3}	Total Mass (kg)	Region (%Fat)	Tissue ¹ (g)	Fat ¹ (g)	Lean ¹ (g)
09.03.2017	95,5	41,3	100	82,3	39,8	79 262	32 750	46 511

Trend: Fat Distribution					
Measured Date	Age (years)	Android (%Fat)	Gynoid (%Fat)	A/G Ratio	Total Body ¹ (%Fat)
09.03.2017	95,5	53,8	38,6	1,40	41,3

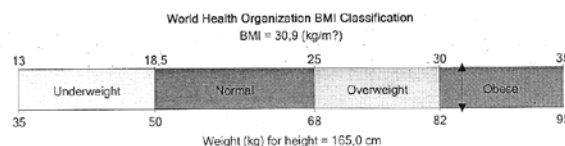


Рисунок 3. Пример анализа состава тела (саркопеническое ожирение).

для ветеранов войн № 3 (г. Москва). В исследование включают мужчин и женщин в возрасте 90 лет и старше, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «ишемическая болезнь сердца». Основные критерии исключения: наличие каких-либо заболеваний, способных отчетливо повлиять на снижение мышечной массы (злокачественные новообразования в активной фазе, хронические обструктивные заболевания легких, синдром мальабсорбции, ревматоидный артрит и иные хронические воспалительные заболевания, хроническая болезнь почек IV–V стадии).

Для оценки состояния больных используются стандартные методы обследования пациентов с ИБС,

а также определение дистанции шестиминутной ходьбы, тест «Встань и иди», динамометрия (для оценки мышечной силы), шкала «Возраст не помеха» (для скрининговой диагностики синдрома старческой астении), шкалы оценки функциональной активности и инструментальной функциональной активности в повседневной жизни. Анализ состава тела, в том числе измерение мышечной массы, проводится методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США).

В настоящее время в исследование включены 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 90 до 98 лет (в среднем 92,1 года). У всех включенных в исследова-

ние больных обнаружено снижение скорости ходьбы менее 1 м/с. Максимальное расстояние, которое за 6 минут смогли преодолеть участники исследования, составляло 200 м; некоторые из них смогли сделать лишь несколько шагов. Значения скелетно-мышечного индекса (основного показателя мышечной массы) у мужчин варьировали от 6,53 до 7,34 кг/м², составляя в среднем 7,05 кг/м². У 5 из 9 обследованных мужчин скелетно-мышечный индекс был ниже порогового значения 7,25 кг/м², рассматриваемого в качестве критерия саркопении. У женщин показатели скелетно-мышечного индекса колебались от 5,29 до 7,4 кг/м², составляя в среднем 6,46 кг/м². Лишь у одной из обследованных женщин скелетно-мышечный индекс был несколько ниже порогового значения 5,67 кг/м², составляя 5,29 кг/м². Обращает на себя внимание факт, что максимальные значения скелетно-мышечного индекса (7,4 кг/м²) были зарегистрированы у женщины с наибольшим снижением функциональных способностей, практически прикованной к постели. Одним из факторов, способствующих снижению функциональных способностей у наших больных, было наличие так называемого саркопенического ожирения. Пример саркопенического ожирения у мужчины 95 лет приведен на рис. 3.

Несмотря на явный прогресс в понимании причин и механизмов развития саркопении за последние годы, прорыва в терапии этого патологического состояния пока не произошло [4, 7–8]. Практически все методы воздействия на саркопению включают в себя коррекцию физической активности и питания. Эти методы замедляют в ряде случаев прогрессирование функциональной недостаточности и способствуют профилактике инвалидности у лиц пожилого и старческого возрастов [11–12].

Полноценное питание — немаловажный фактор в профилактике возникновения и прогрессирования саркопении. Речь идет в первую очередь о полноценном потреблении белковой пищи. Считают, что для

сохранения мышечной массы пожилым людям необходимо потреблять в сутки как минимум 1,2 г белка на 1 кг массы тела. В ряде исследований была продемонстрирована большая эффективность потребления продуктов, богатых такой незаменимой аминокислотой, как лейцин, по сравнению с другими видами белковой пищи. Лейцин содержится, прежде всего, в молоке, сыре, яйцах, сое, арахисе, тунце, курятине и говядине [7].

Большое значение для сохранения мышечной массы и силы имеет и физическая активность. Людям старше 50 лет желательно уделять физической активности не менее 150 минут в неделю, что может быть распределено, например, по блокам в 30 минут пять раз в неделю умеренной физической активности. Силовым упражнениям, где задействованы основные группы мышц, следует посвящать два или более дня в неделю. Если пожилые люди по состоянию своего здоровья не могут выполнять рекомендуемый объем физической активности, то они должны заниматься физическими упражнениями с учетом своих физических возможностей и состояния здоровья. Так, больные с различной патологией суставов и ограничением функциональных возможностей должны регулярно выполнять упражнения на равновесие, предотвращающие риск падений, не менее трех раз в неделю. Для пожилых людей физическая активность означает не только выполнение комплекса упражнений лечебной физкультуры, но и занятия в период досуга, подвижные виды активности (например, пешие прогулки), домашние дела или какие-либо иные занятия в рамках ежедневной деятельности, семьи и общества. В идеале каждому больному с саркопенией необходимо разработать индивидуальный план физических тренировок, описывающий виды упражнений, их интенсивность, частоту выполнения и продолжительность [11–12].

Попытки медикаментозной коррекции саркопении пока не увенчались большим успехом. С этой целью применялись в основном тестостерон и другие андрогены, пре-

параты, содержащие гормон роста, препараты витамина D и некоторые ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. В будущем, возможно, будут созданы препараты, направленные на более тонкие молекулярные механизмы развития саркопении, включая митохондриальную дисфункцию и апоптоз мышечных клеток [4, 7–8].

Список литературы

1. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39 (4): 412–423.
2. International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2011; 12 (4): 249–256.
3. Beaudart C., McCloskey E., Bruyere O., et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016; 16 (1): 170.
4. Walston J.D. Sarcopenia in older adults. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24 (6): 623–627.
5. Cruz-Jentoft A.J., Landi F., Schneider S.M., et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* (2014) 43 (6): 748–759.
6. Beaudart C., Reginster J.-Y., Slomian J., et al. Prevalence of sarcopenia: the impact of different diagnostic cut-off limits. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2014; 14 (4): 425–431.
7. Morley J.E. Sarcopenia in the elderly. *Fam. Pract.* 2012; 29 (suppl. 1): i44–i48.
8. Sayer A.A., Robinson S.M., Patel S.M., et al. *Hew horizons in the Pathogenesis, Diagnosis and Management of Sarcopenia*. Age Ageing. 2013; 42 (2): 145–150.
9. de Paula J.A., Wamser E.L., Gomes A.R.S., et al. Analysis of methods for detecting sarcopenia in independent community-dwelling elderly women. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2016; 19 (2). <http://dx.doi.org/10.1590/1809-98232016019.140233>.
10. Müller M.J., Geisler C., Pourhassan M., Glüer C.-C., Bosy-Westphal A. Assessment and definition of lean body mass deficiency in the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014; 68: 1220–1227.
11. Iolascon G., Di Pietro G., Gimigliano F., et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2014; 11 (3): 215–221.
12. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Available at http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/ru. Assessed on 30 Mar 2017.



Особенности оценки рентгенологических проявлений туберкулеза органов грудной полости на поздних стадиях ВИЧ-инфекции

Е. А. Сметанина, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Г. Сметанин, д.м.н., проф., проф. кафедры¹

В. А. Стаханов, д.м.н., проф., зав. кафедрой²

¹Кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

²Кафедра фтизиатрии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Evaluating peculiarities in X-ray signs of patients suffering from thoracic tuberculosis during late stages of HIV-infection

E. A. Smetanina, A. G. Smetanin, V. A. Stahanov

Altai State Medical University, Barnaul; Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow; Russia

Резюме

Цель исследования: определить структуру клинко-рентгенологических форм туберкулеза у больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекция и туберкулез на стационарном этапе лечения. В статье представлены результаты анализа историй болезни и рентгенологического архива 93 больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Использован метод случайной выборки: включены пациенты, находившиеся на лечении в период с 2014-го по 2017 год. Методы исследования: клинический, лучевой (рентгенологический), лабораторный, бактериологический, статистический. Установлено, что у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции преобладают формы с бронхогенным поражением (81 пациент; 87,1 %), которое проявляется в виде комбинации рентгенологических симптомов с преобладанием очагов, кист опорожнившихся и заполненных, гиповентиляции, гиповентиляции и инфильтрации легочной паренхимы. Гематогенный характер диссеминации установлен у пяти больных (5,4 %). Генерализованные формы с поражением двух и более органов из разных систем диагностированы у 54 пациентов (58,1 %). Среди генерализованных форм часто встречается сочетанное поражение бронхов, лимфатической системы и плевры (47 пациентов; 87,0 %). Сделаны выводы, что при определении клинко-рентгенологической формы туберкулеза необходимо учитывать особенности рентгенологического отображения патоморфологических процессов, вызванных туберкулезным воспалением долькового бронха, терминальных бронchioл, артериол, венул и паренхимы дольки легкого.

Ключевые слова: клинко-рентгенологические формы туберкулеза; рентгенологические симптомы и синдромы, ВИЧ-инфекция и туберкулез.

Summary

The purpose of the research is the identification of clinical and radiological forms of tuberculosis in patients with combined pathology of HIV infection and tuberculosis at the inpatient stage of treatment. The article presents the results of the analysis of the case histories and the X-ray archive of 93 patients with tuberculosis in the late stages of HIV infection. The method of random sampling was used. There were patients included in treatment from year 2014 to 2017. Research methods: clinical, X-ray, laboratory, bacteriological, statistical. The following was established: patients in the late stages of HIV-infection of tuberculosis more often have bronchogenic character (81 patients; 87,1 %) that shows itself as a combination of roentgenologic symptoms with predominance of focuses emptied and filled cysts, hypoventilation, combined hypoventilation and infiltration of lungs parenchyma. Hematogeneous character of dissemination was established in five cases (5,4 %). Generalized forms of tuberculosis with failure of two or more organs from different systems were diagnosed in 54 patients (58,1 %). Among the generalized forms there is often a combined lesion of the bronchi, lymphatic system and pleura (47 patients; 87,0 %). It is concluded that at the diagnosing clinical and radiological form of tuberculosis it is necessary to take into account the features of X-ray image of pathomorphological processes caused by tubercular inflammation of the lobular bronchus, terminal bronchioles, arterioles, venules and parenchyma of the lobe of the lung.

Key words: clinical and radiological forms of tuberculosis, X-ray symptoms and syndromes, HIV-infection and tuberculosis.

Введение

По мере роста числа больных с ВИЧ-инфекцией проблема сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза становится все более актуальной. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией имеет свои особенности, которые создают трудности в его диагностике и лечении.

Известно, что туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ-инфекции и при любом количестве CD4⁺-лимфоцитов [1], однако структура клинических форм, кли-

нические проявления, рентгенологическая картина, бактериовыделение и эффективность лечения больных сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза зависят от иммунного статуса пациента. По данным З. Х. Корниловой и соавт. [2], у пациентов с показателями CD4⁺, близкими к норме, регистрируются все классические формы туберкулеза легких: очаговая (11,8–14,3 %), инфильтративная (36,5–42,9 %), милиарная (2,8 %), туберкулема

(4,3–8,6 %), казеозная пневмония (8,6 %), фиброзно-кавернозный туберкулез (8,6 %) и внелегочные формы (11,4 %).

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез является одним из наиболее частых оппортунистических заболеваний [2, 3], имеет склонность к диссеминации и генерализации процесса [2, 4, 5, 6]. Часто вовлекаются в туберкулезное воспаление печень, селезенка и мозговые оболочки [7].

Таблица 1

Распределение больных с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза по полу и возрасту

Пол	25–34		35–44		45–54		55–64		65 и старше		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Мужчины	23	37,1	33	53,2	4	6,5	1	1,6	1	1,6	62	100,0
Женщины	12	38,7	16	51,6	2	6,5	1	3,2	–	–	31	100,0

Патоморфологическая картина туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции зависит от ее стадии и коррелирует с клинико-рентгенологической картиной [2]. Рентгенологическая картина характеризуется преобладанием двухсторонних инфильтративных фокусов (82%), как правило в нижних долях (26–72%). Полости распада регистрируются в 16,0–24,6% случаев, прикорневая лимфаденопатия у 95% больных.

Благодаря внедрению в диагностический процесс мультиспиральной компьютерной томографии (далее МСКТ) стала возможным визуализация морфологических изменений, вызванных туберкулезным воспалением в паренхиме, бронхах и лимфатических сосудах и узлах. Очаговые изменения в легких лежат в основе рентгенологического синдрома очаговой диссеминации и, в зависимости от расположения их по отношению к вторичной легочной дольке и висцеральной плевре, являются отображением патоморфологических процессов, вызванных туберкулезным воспалением долькового бронха, терминальных бронхиол, артериол, венул и паренхимы дольки [8].

Цель исследования: определить структуру клинико-рентгенологических форм туберкулеза у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции на стационарном этапе лечения.

Материал и методы

Работа выполнена в Алтайском государственном медицинском университете на клинической базе кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии — стационаре краевого государственного бюджетного учреждения «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер».

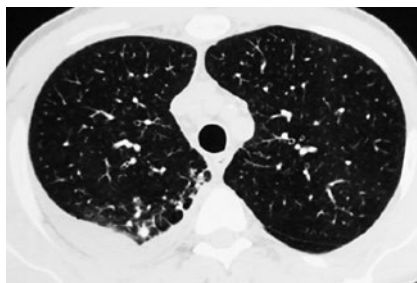


Рисунок 1. Больной Н. Поперечный срез МСКТ.

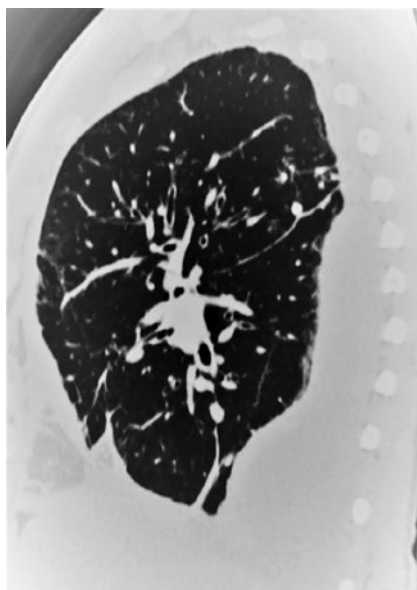


Рисунок 2. Больной Н. Продольный срез МСКТ.

Критерии включения: в исследование включались больные с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза, находящиеся на лечении в стационаре в период с 2014-го по 2017 год методом случайной выборки. Методы исследования: клинический, лучевой (рентгенологический), лабораторный, бактериологический, статистический.

Проанализированы истории болезни, данные лабораторных исследований и рентгенологический архив 93 пациентов с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза (рентгенограммы, линейные томограммы, флюорограммы, данные МСКТ).

Результаты исследования

Среди пациентов преобладали мужчины: 62 человека (66,7%) возрастной группы 25–44 года (табл. 1).

Жителями городов являются 70 человек, из них 46 мужчин (65,7%) и 25 женщин (35,7%). В сельской местности проживают 19 человек, из них 13 мужчин (68,4%) и 6 женщин (31,6%). Трое мужчин (4,9%) не имеют определенного места жительства. Не имеют работы 54 мужчины (65,9%) и 26 женщин (31,7%).

Отбывали наказание в местах лишения свободы 43 пациента (47,6%), из них 35 мужчин (57,4%) и 8 женщин (25,8%). Страдают алкоголизмом и наркоманией 57 пациентов.

Пациенты консультированы врачом-инфекционистом СПИД-центра. У 82 человек (88,2%) установлен диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б». Третья стадия ВИЧ-инфекции установлена у 5 больных (5,4%) и стадия 2В у 1 пациента (1,1%).

Анализ жалоб пациентов показал, что у 66,7% (62 человека) имелись интоксикационный и бронхолегочный синдромы, у 9,3% (10 человек) единственным симптомом была лихорадка, и у 5,4% (5 человек) жалобы отсутствовали.

У 48,3% (45 человек) в крови были обнаружены маркеры вирусных гепатитов В и С.

Диагноз туберкулеза верифицирован у 52,7% (49 человек) пациентов методом микроскопии мазка мокроты, культуральными методами исследования мокроты на МБТ и методом ПЦР на ДНК МБТ (GenXpertMTB/RIF).

Решением центральной врачебной контрольной комиссии (далее ЦВКК) установлены следующие клинические диагнозы: генерализованный туберкулез у 22 человек (23,7%), диссеминированный у 33 (35,5%), инфильтративный у 19 (20,4%), очаговый у 3 (3,2%), фиброзно-кавернозный у 3 (3,2%), казеозная пневмония у 3 (3,2%), туберкулезный плеврит у 5 (5,4%); туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным поражением у 4 (4,3%), множественные туберкулемы у 1 человека (9,3%).

По решению ЦВКК диагноз «очаговый туберкулез» установлен у пяти пациентов. Лишь у одного пациента, имеющего третью стадию ВИЧ-инфекции, очаговый туберкулез был единственной локализацией процесса. У двух больных он сочетался с плевритом, и еще у двух пациентов эта клиническая форма была одним из проявлений генерализованного туберкулеза. Мы самостоятельно изучили рентгенологический архив каждого пациента, составили его описание и сформулировали свое заключение. При анализе рентгенологического архива вышеперечисленных пациентов нами выявлены очаги бронхогенного характера, бронхоэктазы, полости различных размеров, заполненные бронхогенные кисты и у одного больного участки инфильтрации по типу «матового стекла». В качестве примера представляем фото рентгенограмм и сканов МСКТ пациента Н. с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б. Очаговый туберкулез S2 правого легкого, МБТ (–). Правосторонний туберкулезный плеврит», у которого при проведении МСКТ органов грудной клетки обнаружены бронхогенные кисты (краевая буллезная эмфизема), заполненные кисты в виде очагов, эктатические бронхи и участок «матового стекла» (рис. 1 и 2).

Диагноз «диссеминированный туберкулез» комиссионно установлен 44 пациентам, при этом у 17 пациентов он был одним из проявлений генерализованного туберкулеза и чаще всего сочетался с поражением внутригрудных, внутрибрюшных, периферических лимфоузлов, плевритом, перикардитом, туберкулезом печени и селезенки. Анализ рентгенограмм и томограмм пациентов с диагнозом «диссеминированный туберкулез», установленным ЦВКК, позволил выявить синдром диссеминации, соответствующий рентгенологическим признакам гематогенного диссеминированного туберкулеза с хаотичным расположением очагов в легочных долях только у трех человек (6,8%). У 41 человека (93,2%) выявлены другие рентгенологические синдромы, не соответствующие признакам гематогенной легочной диссеминации. При изучении скиалогической картины у этих пациентов выявлены очаги

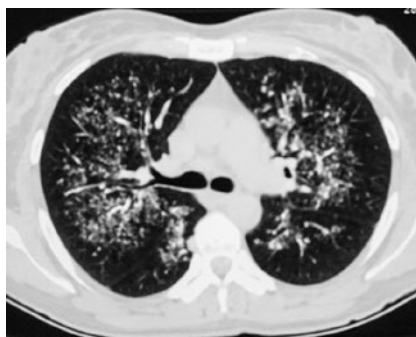


Рисунок 3. Больной А. Срез МСКТ.



Рисунок 4. Больной Г. Срез МСКТ.

бронхогенного характера, в том числе так называемое «дерево в почках» (рис. 3 и 4), полости разных размеров, фокусы, участки гиповентиляции и (или) инфильтрации.

В качестве клинического примера приводим фото рентгенограммы больного Д., диагноз: «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+). Множественная лекарственная устойчивость к H, R, S, E». Диагноз туберкулеза подтверж-

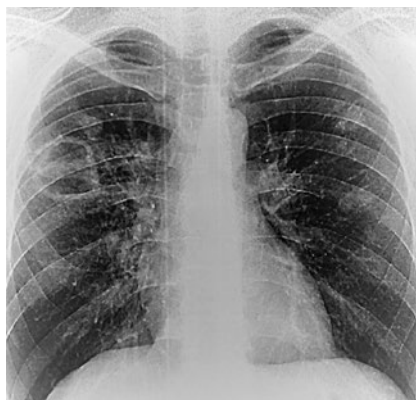


Рисунок 5. Больной Д. Обзорная рентгенограмма в передней прямой проекции.

ден методами микроскопии и посевом на жидкую питательную среду (ВАСТЕК-960, среда Middlebrook 7H9) и плотные среды (Левенштейна-Йенсена и Финн II). На рентгенограмме справа в S3 крупная бронхогенная киста. С обеих сторон имеются заполненные мелкие бронхогенные кисты (рис. 5).

На боковой проекции киста в S3 (рис. 6).

При анализе скиалогической картины 19 больных, которым установлен диагноз «инфильтративный туберкулез», оказалось, что ни у одного больного не было выявлено долевой и (или) сегментарной инфильтрации легочной паренхимы, характерной для инфильтративного туберкулеза (туберкулезной паренхиматозной пневмонии). При этом у девяти человек описаны группы фокусов и очаги, иногда с видимыми расширенными и деформированными просветами бронхов, опорожнившимися кистами. Например, больная Н. с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б. Инфильтративный туберкулез S6 правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+)». На томограмме правого легкого (срез 7 см) виден эктатически расширенный сегментарный бронх, переходящий в крупную бронхогенную кисту (рис. 7).

У двух больных на рентгенограммах и томограммах видны абсцессы с секвестрами (рис. 8) и без секвестрации (рис. 9).

У двух больных визуализировался фокус, связанный с бронхом. У шести больных имеются участки гиповентиляции с инфильтрацией легочной паренхимы и кистами.



Рисунок 6. Больной Д. Рентгенограмма органов грудной полости в правой боковой проекции.

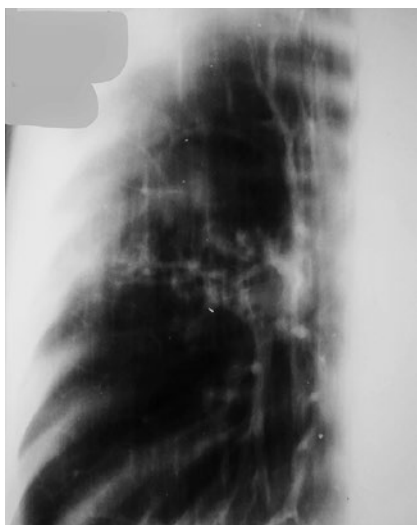


Рисунок 7. Больная Н. Томограмма правого легкого.



Рисунок 8. Больная Ж. Томограмма левого легкого.



Рисунок 9. Больная Б. Обзорная рентгенограмма.

У одного из двух больных с клиническим диагнозом «фиброзно-кавернозный туберкулез» нами описана скалиогическая картина абсцесса без секвестрации, у второго больного — разрушенное правое легкое и плеврит.

Обсуждение

Несмотря на большие успехи в рентгенологической диагностике туберкулеза органов грудной полости, достигнутые благодаря высокой разрешающей способности МСКТ, остаются ряд нерешенных проблем, связанных с несоответствием патологоанатомических и патогенетических представлений о воспалительных изменениях туберкулезной этиологии и трактовкой рентгенологических симптомов и синдромов, которая лежит в основе клинического диагноза туберкулеза. Прежде всего это касается синдрома диссеминации. Очаги, даже распространенные, могут быть не гематогенного, а бронхогенного происхождения, связанного с обширным туберкулезным воспалением внутридольковых бронхов и их разветвлений с вторичным поражением легочной паренхимы (гиповентиляционным, гиповентиляционно-инфильтративным или ателектатическим). Нужно учитывать, что рентгенологический синдром участка затенения — не всегда пневмониеподобная инфильтрация легочной паренхимы. Это может быть гиповентиляция или ателектаз, связанные с туберкулезным поражением бронха крупного калибра или большинства мелких бронхов этого сегмента, доли легкого. Рентгенологический синдром кольцевидной тени может быть обусловлен не только наличием свежей или хронической туберкулезной каверны, но и бронхогенной кистой (бронхоэктазом). Синдром фокусной тени не всегда соответствует туберкуломе (паренхиматозного происхождения), чаще это заполненные бронхогенные кисты.

Выводы

1. Среди включенных в исследование больных (93 человека) с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза у 82 человек (88,2%) установлен диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б».
2. Нами установлено, что туберкулез носит генерализованный харак-

тер (с поражением двух и более органов из разных систем) у 54 пациентов (58,1%).

3. Среди всех больных, включенных в исследование (93 человека) в структуре клинко-рентгенологических форм туберкулеза преобладают формы, имеющие бронхогенную природу, которые при лучевом исследовании характеризуются наличием бронхогенных очагов, бронхоэктазов, бронхогенных кист, участков гиповентиляции и бронхопневмонии (81 больной; 87,1%).
4. Среди генерализованных форм (54 человека; 58,1%) часто встречается сочетанное поражение бронхов, лимфатической системы и плевры (47 пациентов; 87,0%).
5. Гематогенный характер диссеминации среди всех включенных в исследование больных (93 человека) установлен только у пяти больных (5,4%).

Список литературы

1. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Викторова И. Б. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. // Медицина в Кузбассе. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 6–13.
2. Корнилова З. Х., Луконина И. В., Алексеева Л. П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 3. — С. 3–9.
3. Зими́на В. Н., Кравченко А. В., Батыров Ф. А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 5–8.
4. Корнилова З. Х. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией // Сборник материалов научно-практической конференции 25–26 мая 2005 г. — М. — С. 132–134.
5. Горохова И. В. Оптимизация методов диагностики диссеминированного туберкулеза в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и особенности его клинического течения в современных эпидемических условиях: автореф. дис. канд. мед. наук / И. В. Горохова. Иваново, 2006. — 23 с.
6. Михайловский А. М. Особенности клинко-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области: автореф. дис. канд. мед. наук / А. М. Михайловский. Москва, 2011. — 30 с.
7. Бабаева И. Ю. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в новых эпидемиологических условиях: автореф. дис. докт. мед. наук / И. Ю. Бабаева. Краснодар, 2007. — 42 с.
8. Тюрин И. Е. Дифференциальная диагностика очаговых изменений в легких при тонкослойной компьютерной томографии. // Практическая пульмонология. — 2009. — № 4. — С. 2–7.



Нарушение дыхания во сне в практике врача-терапевта поликлиники

В. Н. Ларина, д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹
И. И. Чукаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета¹
А. Ю. Литвин, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹, рук. лаборатории апноэ сна, в.н.с. отдела гипертонии³
В. Н. Короткий, к.м.н., главный врач²
Т. Н. Миронова, аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета¹

¹Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Диагностический клинический центр № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, г. Москва

Disorder of breathing during sleep in clinical practice of therapist

V. N. Larina, I. I. Chukaeva, A. Y. Litvin, V. N. Korotkiy, T. N. Mironova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Diagnostic Clinical Center No. 1, Russian Cardiology Research and Production Complex; Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования: оценка клинико-антропометрических показателей у пациентов терапевтического профиля на амбулаторном этапе в зависимости от наличия или отсутствия нарушений дыхания во сне по данным компьютерной пульсоксиметрии (КП). В исследование были включены 94 амбулаторных больных в возрасте от 30 до 70 лет. Критерии исключения: обструктивные заболевания легких, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность III и IV функциональных классов, выраженная патология ЛОР-органов, анемия. Пациентов опрашивали на наличие клинических симптомов нарушения дыхания во сне, проводили лабораторное обследование, КП. КП была проведена 30 из 94 (32%) амбулаторных больных, хроническая гипоксемия имела у 20 (66,7%) больных. Средний и высокий риски ночной гипоксемии были зарегистрированы у 16 (53,3%) больных. Больные с гипоксемией были старше, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии у них были выше, чем в группе больных без гипоксемии. Факторами, которые могут оказывать влияние с ночной гипоксемией, оказались высокий ИМТ ($p = 0,04$; $r = 0,38$), избыточная окружность талии ($p = 0,002$; $r = 0,55$) и шея у мужчин ($p = 0,009$; $r = 0,46$), высокий уровень систолического АД ($p = 0,031$; $r = 0,38$), пульсового АД ($p = 0,003$; $r = 0,38$), наличие ишемической болезни сердца (ИБС) ($p = 0,036$; $r = 0,4$) и метаболического синдрома ($p = 0,003$; $r = 0,38$), высокий балл по опроснику Страдлинга ($r = 0,47$; $p = 0,008$), увеличение количества эритроцитов ($p = 0,001$; $r = 0,62$), высокий уровень холестерина ($p = 0,026$; $r = 0,42$) и NT pro-BNP ($p < 0,001$; $r = 0,67$). **Заключение.** Сочетание избыточной массы тела, метаболических нарушений, ИБС должны вызывать настороженность у врачей-терапевтов в отношении наличия ночной гипоксемии с целью обследования на выявление нарушения дыхания во сне.

Ключевые слова: нарушение дыхания во сне, синдром обструктивного апноэ сна, компьютерная пульсоксиметрия, скрининг.

Summary

The aim of the study was to evaluate clinical and anthropometric parameters in outpatients of therapeutic profile, depending on the presence or absence of disorders of breathing during sleep according to Computer pulse oximetry. **Methods.** The study included 94 outpatients aged 30 to 70 years. **Exclusion criteria:** obstructive pulmonary diseases, acute violation of cerebral circulation, chronic heart failure III and IV functional class, severe pathology of ENT-organs, anemia. Patients were interviewed on the presence of clinical symptoms of disorders breathing during sleep, carried out laboratory examination, computed pulse oximetry (CPO). **Results.** CPO was held on 30 of 94 (32%) outpatients. Chronic hypoxemia according to the manual CPO was identified in 20 (66.7%) patients. Medium and high risk of nocturnal hypoxemia was registered in 16 (53.3%) patients. Patients with hypoxemia were older, BMI and waist circumference were higher than in patients without hypoxemia. Factors which can have an effect with nocturnal hypoxemia were found to be high BMI ($p = 0.04$; $r = 0.38$), excess waist circumference ($p = 0.002$; $r = 0.55$) and neck circumference in male ($p = 0.009$; $r = 0.46$), high level of pulse BP ($p = 0.003$, $r = 0.38$) and systolic BP ($p = 0.031$, $r = 0.38$), the presence of coronary artery disease (CAD, $p = 0.036$; $r = 0.40$) and the metabolic syndrome ($p = 0.003$; $r = 0.38$), the erythrocytosis ($p = 0.001$; $r = 0.62$), high cholesterol ($p = 0.026$; $r = 0.42$) and NT pro-BNP level ($p < 0.001$; $r = 0.67$). **Conclusion.** The combination of overweight, metabolic disorders, CAD should cause suspicion among internists and general practitioners in relation to the presence of nocturnal hypoxemia with the purpose of further examination to identify disorders of breathing during sleep.

Key words: disorders of breathing during sleep, nocturnal hypoxemia, computed pulse oximetry, screening.

Основные задачи врача терапевта амбулаторного звена — это своевременное выявление факторов риска, ранняя диагностика заболеваний с высокой медико-социальной значимостью или предрасположенности к ним, а также профилак-

ка серьезных осложнений. Одним из таких состояний является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). СОАС характеризуется наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной

вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1].

К возникновению СОАС предрасполагает любое состояние, которое

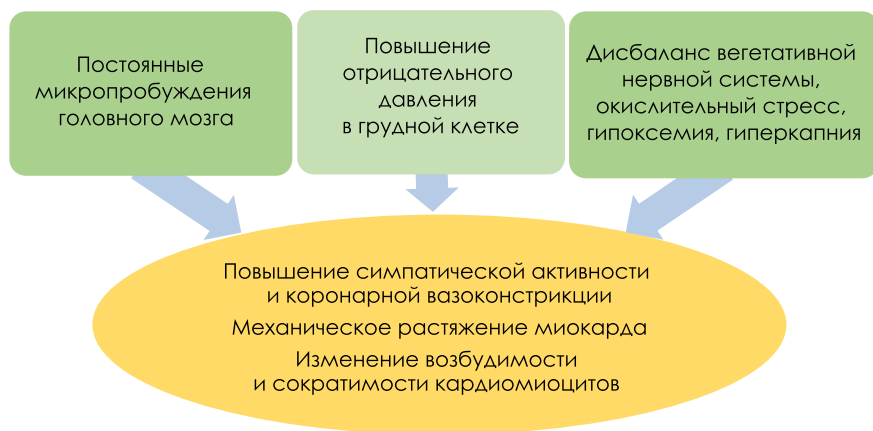


Рисунок 1. Повторные эпизоды гипоксемии как триггер сердечно-сосудистых осложнений.



Рисунок 2. Портативный компьютерный пульсоксиметр.

приводит к уменьшению просвета верхних дыхательных путей на уровне глотки и снижению тонуса глоточных мышц во время сна. Основными факторами риска развития СОАС рассматриваются ожирение, мужской пол, возраст, раса, семейный анамнез, наследственная предрасположенность, черепно-лицевая патология, курение и ряд других.

Нарушения дыхания во сне obstructивного характера встречаются у 7% населения и увеличиваются с возрастом [2]. Среди лиц с сердечно-сосудистой патологией нарушения дыхания во сне выявляются до 80% случаев и ассоциируются с высокой летальностью [3; 4].

Длительная интермиттирующая гипоксемия и фрагментация сна являются ведущими факторами развития осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС, поскольку повышают активность симпатической нервной системы (СНС), запускают провоспалительные и коагуляционные процессы [14; 23]. Хроническая гипоксия и гипер-

капния служат потенциальными стимуляторами вазоактивных субстанций, инициирующих повреждение эндотелия сосудов с повышением числа адгезивных молекул, играющих основную роль в патогенезе атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет рассматривать повторные эпизоды гипоксемии как триггер сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1).

«Золотым стандартом» диагностики нарушений дыхания во сне является метод полисомнографии: синхронная регистрация во время сна электроэнцефалограммы, электроокулограммы, подбородочной электромиограммы, воздушного потока на уровне рта и носа, дыхательных движений живота и грудной клетки, сатурации кислорода, ЭКГ, мониторирующие показатели, позволяющие оценивать процессы дыхания и сна, что принципиально важно для подтверждения диагноза СОАС после использования КП в качестве скрининга нарушения дыхания во сне.

Однако полисомнография — относительно дорогой и технически сложный метод исследования, который недоступен большинству медицинских учреждений и не может использоваться для скрининга нарушений дыхания во сне. Эти данные свидетельствуют о необходимости широкого использования более простых и доступных методов скрининга СОАС на этапе первичного звена здравоохранения.

Скрининг пациентов с нарушением дыхания во время сна проводится разными методами: сбор анамнеза, применение шкал-опросников, компьютерная пульсоксиметрия (КП).

На сегодняшний день разработаны ряд анкет, облегчающих скрининг нарушений дыхания во сне, к которым относятся шкалы дневной сонливости Эпфорта и Стэнфорда, опросник нарушения дыхания во сне Страдлинга [5–8]. С помощью этих опросников пациент может самостоятельно предположить наличие у него нарушения дыхания во сне, что существенно экономит время и облегчает работу врача, повышает диагностику данной патологии и позволяет выявлять пациентов, которым необходимо проведение КП.

Компьютерная пульсоксиметрия является наиболее распространенным методом скрининга диагностики нарушений дыхания во сне. Характерные для СОАС эпизоды апноэ и гипопноэ приводят к снижению насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация — SpO_2), а при восстановлении дыхания к ее нормализации, что и определяется с помощью данного метода [9]. Измерение SpO_2 основано на анализе изменений поглощения проходящего через ткани света, обусловленных пульсациями артериального кровенаполнения в сосудистом русле пальца. Чувствительность и специфичность диагностики СОАС методом пульсоксиметрии на основе критерия индекса десатурации больше 15 составляет 96–100 и 31% соответственно, что делает возможным его использование в качестве скрининга нарушений дыхания во сне [10].

Этот метод достаточно прост в применении, удобен, не требует больших материальных и временных затрат. Пульсоксиметр (рис. 2) выдается пациенту на приеме, перед сном пациент самостоятельно устанавливает прибор на ногтевое ложе, аппарат автоматически включается, а утром пациент самостоятельно датчик снимает, после чего он выключается самостоятельно. Далее пульсоксиметр возвращается персоналу лечебно-профилактического учреждения для расшифровки.

Компьютерная обработка данных позволяет с высокой точностью оценивать средние параметры сатурации кислородом артериальной крови, проводить визуальный анализ оксиметрических трендов, выявлять десатурации. Десатурация представляет собой кратковременное падение сатурации с последующим возвращением к исходному уровню.

Значимые десатурации 3 % и более также могут отмечаться при хронической ночной гипоксемии, представляющей собой снижение уровня насыщения артериальной крови кислородом (сатурации) во сне на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелой бронхиальной астмы, пневмосклероза и ряда других заболеваний легких. Обычно при этом сатурация изменяется плавно в отличие от быстрых изменений насыщения крови кислородом при эпизодах апноэ и гипопноэ.

Апноэ — это дыхательная пауза во время сна, определяемая как отсутствие воздушного потока на уровне рта и носа длительностью не менее 10 с. *Гипопноэ* представляет собой уменьшение ороназального воздушного потока или амплитуды торакоабдоминальных дыхательных движений более чем на 30 % по сравнению с исходными также в течение не менее 10 с, которое сопровождается снижением сатурации кислорода на 4 % и более. В зависимости от индекса апноэ или гипопноэ нарушение дыхания во сне бывает легкой (5–15), средней (15–30) и тяжелой (> 30) степени [10; 11].

Несмотря на существующие доказательства клинико-социальной

значимости нарушений дыхания во сне, на сегодняшний день сохраняется недопонимание врачами и населением влияния на здоровье данной патологии, а скрининг нарушений дыхания во сне у пациентов в рутинной терапевтической клинической практике, особенно на амбулаторном этапе, в настоящее время не проводится. Можно выделить несколько причин, объясняющих отсутствие скрининга этого состояния: нехватка времени у врачей терапевтов и врачей общей практики, недостаточная осведомленность врачей о негативных последствиях нарушений дыхания во сне и возможностях скрининга, недостаточные знания пациентов о нарушениях дыхания во время сна.

Более широкое применение скринингового пульсоксиметрического мониторинга в условиях городских поликлиник позволит увеличить выявляемость пациентов с нарушениями дыхания во сне. В связи с высоким риском возникновения АГ, нарушений ритма и проводимости, внезапной сердечной смерти, инсультов необходимо проводить оценку клинических, антропометрических показателей и данных опросников у пациентов терапевтического профиля на амбулаторном этапе и КП для диагностики ночной гипоксемии, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценка клинико-антропометрических показателей у пациентов терапевтического профиля на амбулаторном этапе в зависимости от наличия или отсутствия нарушения дыхания во сне по данным КП.

Материал и методы

В открытое сравнительное исследование были включены 94 амбулаторных больных (40 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 30 до 70 лет. В исследование включали каждого четвертого пациента, обратившегося за помощью к врачу-терапевту поликлиники.

В исследование не включались больные с обструктивными заболе-

ваниями легких, острым нарушением мозгового кровообращения, ХСН III и IV функциональных классов, выраженной патологией ЛОР-органов и анемией.

Пациентов опрашивали на наличие клинических симптомов нарушений дыхания во сне (дневная сонливость, никтурия, головная боль, неудовлетворенность сном, частые пробуждения, акустический феномен храпа, артериальная гипертензия). Общепринятый физикальный осмотр включал определение индекса массы тела (ИМТ), окружность шеи, бедер, талии [6]. Пациентам проводили ЭКГ-исследование, клиническое и биохимическое лабораторное обследование с определением липидного профиля, глюкозы, N-концевого НУП (NT pro-BNP).

С помощью шкалы сонливости Эпфорта больные оценивали возможность уснуть в определенной ситуации по трехбалльной шкале. Подсчитывался суммарный балл: норма (0–3 балла), инсомния (3–9 баллов), вероятный СОАС (9–16 баллов), грубые нарушения сна (более 16 баллов) [5]. Нарушения дыхания во сне оценивались с помощью модифицированного опросника Страдлинга [6].

При наличии минимум трех жалоб и (или) хотя бы одного показателя из перечисленных — сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, ХСН, сахарный диабет, метаболические изменения), индекс массы тела более 25, увеличение окружности шеи более 43 см у мужчин и 37 см у женщин — пациенту проводили КП аппаратом PulseOX 7500 (SPO Medical, Израиль) с сохранением данных в памяти прибора и последующей компьютерной обработкой. Определяли SpO₂, ЧСС, общее количество десатураций, индекс десатураций (ИД) — количество значимых эпизодов десатураций (более 3 %) в час, максимальные, средние и минимальные показания SpO₂. Пульсоксиметр выдавался пациенту днем, далее перед сном больной самостоятельно надевал его на палец, прибор автоматически включался, утром прибор снимали. В дальнейшем проводилась компьютерная обработка данных.

Таблица 1

Характеристика больных в зависимости от наличия или отсутствия гипоксемии по данным компьютерной пульсоксиметрии

Показатели	Гипоксемия: нет	Гипоксемия: да
Количество больных	n = 10	n = 20
Пол (%)	М = 30, Ж = 70	М = 50 Ж = 50
Возраст (лет)	44,5 ± 11,7	59,3 ± 11,7
Индекс массы тела (кг/м ²)	26,2	29,6*
Курение (n, %)	2 (6,7)	7 (23,3)
АГ (n, %)	2 (6,7)	11 (36,7)
ИБС (n, %)	0	7 (23,3)
Метаболический синдром (n, %)	0	10 (33,3)
Сахарный диабет (n, %)	0	5 (16,7)
Ожирение (n, %)	1 (3,3)	8 (26,7)
Окружность талии (см)	М = 81,3 ± 15,4 Ж = 88,7 ± 15,7	М = 110,3 ± 15,5** Ж = 98,1 ± 15,4**
Окружность шеи (см)	М = 37,9 ± 3,8 Ж = 37,9 ± 3,8	М = 43,8 ± 3,8** Ж = 36,6 ± 3,8
Систолическое АД (мм рт. ст.)	130,2 ± 11,7	137,4 ± 11,7*
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	84,50 ± 7,25	81,60 ± 7,25
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	45,7 ± 12,0	55,8 ± 12,0*
ЧСС (уд./мин.)	73,0 ± 8,5	70,5 ± 8,5

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; p — достоверность различий при сравнении пациентов с наличием или отсутствием ночной гипоксемии (АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений).

При выявлении выраженной гипоксемии (более 15 эпизодов десатурации за один час сна, по которым с высокой степенью вероятности можно заподозрить наличие нарушений дыхания во время сна средней и тяжелой степени) рекомендовали полисомнографию для подтверждения диагноза и подбора терапии.

Набор пациентов в исследование осуществлялся на амбулаторном приеме на базе кафедры поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ имени Н. И. Пирогова и Диагностического клинического центра № 1 (филиалы № 2 и 4), (г. Москва). Исследование было одобрено этическим комитетом при РНИМУ.

Статистическая обработка данных производилась в программе Statistica 7.0. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде среднего (М) ± стандартное отклонение (S). Взаимосвязи между переменными выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Спирмена. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

КП была проведена 30 из 94 (32 %) обследованных амбулаторных больных. Хроническая гипоксемия, по данным КП, имела у 20 (66,7 %) больных. Средняя и высокая степени ночной гипоксемии были зарегистрированы у 16 (53,3 %) больных: у 9 (56 %) мужчин и 7 (44 %) женщин.

В зависимости от наличия или отсутствия гипоксемии все больные были разделены на две группы. В группу наличия гипоксемии вошли 20 человек, в группу без гипоксемии — 10 (табл. 1).

Больные с гипоксемией были старше больных без гипоксемии, и среди них чаще встречались мужчины. В группе больных с гипоксемией ИМТ, окружность талии, шеи (у мужчин), пульсовое и систолическое АД были выше, чем в группе без гипоксемии. Средний балл по модифицированному опроснику Страдлинга в группе больных с гипоксемией составил $4,70 \pm 2,02$, без гипоксемии — $2,60 \pm 2,04$ балла ($p = 0,008$); по шкале сонливости Эпфорт $4,90 \pm 3,04$ и $4,10 \pm 3,03$ балла соответственно.

У больных с гипоксемией чаще встречались ИБС, АГ, метаболические нарушения, ожирение, СД в отличие от больных без гипоксемии. Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2.

По данным корреляционного анализа была выявлена связь гипоксемии с высоким ИМТ ($p = 0,04$; $r = 0,38$), избыточной окружностью талии ($p = 0,002$; $r = 0,55$) и шеи у мужчин ($p = 0,009$; $r = 0,46$), высоким уровнем систолического АД ($p = 0,031$; $r = 0,38$), пульсового АД ($p = 0,003$; $r = 0,38$), наличием ИБС ($p = 0,036$; $r = 0,4$) и метаболического синдрома ($p = 0,003$; $r = 0,38$), высоким баллом по опроснику Страдлинга (более трех баллов) ($r = 0,47$; $p = 0,008$), увеличенным количеством эритроцитов — более $5,1 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,001$; $r = 0,62$), высоким уровнем холестерина (норма от 3,4 до 5,2 ммоль/л; $p = 0,026$; $r = 0,42$) и NT pro-BNP (норма до 125 пг/мл; $p < 0,001$; $r = 0,67$).

Обсуждение

У 32 % амбулаторных больных была проведена КП в условиях первичного звена здравоохране-

Таблица 2
Лабораторные показатели больных с гипоксемией и без гипоксемии

Показатели	Гипоксемия: нет	Гипоксемия: да
Эритроциты ($n \times 10^{12}$)	$3,9 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5^{**}$
Лейкоциты ($n \times 10^9$)	$5,5 \pm 1,4$	$6,1 \pm 1,3$
Общий холестерин (ммоль/л)	$4,8 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,0^*$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,5 \pm 1,1$	$1,6 \pm 1,1$
Глюкоза (ммоль/л)	$4,6 \pm 2,3$	$4,9 \pm 2,3$
Мочевина (ммоль/л)	$5,2 \pm 17,8$	$5,5 \pm 17,8$
NT pro-BNP (ммоль/л)	$10,0 \pm 1,2$	$85,4 \pm 8,7^{***}$
С-реактивный белок (мг/л)	$0,1 \pm 1,5$	$0,13 \pm 1,5$
Мочевая кислота (мкмоль/л)	$350,2 \pm 70,5$	$350 \pm 70,5$
ЛПНП (ммоль/л)	$2,9 \pm 1,2$	$2,9 \pm 1,2$
ЛПВП (ммоль/л)	$1,6 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; p — достоверность различий при сравнении пациентов с наличием или отсутствием ночной гипоксемии (NT pro-BNP — N-концевой натрийуретический пептид, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности).

ния с целью выявления нарушений дыхания во сне. Согласно данным КП хроническая гипоксемия была выявлена у 20 (66,7 %) больных. Средний и высокий риски ночной гипоксемии, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, были зарегистрированы у 53,3 % больных, из них у 56 % мужчин и у 44 % женщин. Следует отметить, что ни у одного пациента, включенного в исследование, терапевты поликлиники не выясняли наличие этой проблемы при сборе анамнеза, а пациенты не воспринимали храп как жалобу. Действительно, доктора нередко сталкиваются с ситуацией, когда пациент обращается в сомнологический центр, минуя лечащего врача поликлиники, причем не потому, что он не жалуется, а потому, что его не слушают или не понимают. В связи с этим, учитывая высокую медико-социальную значимость последствий нарушений дыхания во сне, вполне обоснованным является широкое внедрение их скрининга на первичном этапе здравоохранения [11].

Больные с гипоксемией оказались старше больных без гипоксемии, а ИМТ, окружность талии и шеи (у мужчин) были выше, чем в группе больных без гипоксемии, что согласуется с существующими данными [12–14].

Применение модифицированного опросника Страдлинга рекомендовано в качестве первого этапа скрининга нарушений дыхания во сне с целью дальнейшего проведения пульсоксиметрии у пациентов с высоким баллом по данному опроснику. Опросник включает в себя не только ключевые вопросы, но еще и антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии, бедер, шеи), которые также играют существенную роль в патогенезе заболевания, а также вопросы объективного характера (например, указания на остановки дыхания со стороны родственников) [6]. Анализируя ответы на опросник наших больных, мы также отметили, что средний балл по модифицированному опроснику Страдлинга в группе больных с гипоксемией был выше ($4,70 \pm 2,02$), чем у больных без гипоксемии ($2,60 \pm 2,04$; $p = 0,008$), что подтверждает целесообразность его применения на первом этапе скрининга для выявления пациентов с нарушением дыхания во сне.

При проведении клинического и биохимического анализов крови обращало на себя внимание увеличение уровня общего холестерина, эритроцитов, NT pro-BNP у больных с гипоксемией.

В настоящее время проводятся множество исследований, подтверждающих значимость некоторых ла-

бораторных параметров в качестве маркеров тяжести нарушений дыхания во сне обструктивного характера. Так, повышение содержания в сыворотке крови общего холестерина у пациентов с нарушением дыхания обструктивного характера и его связь с тяжестью заболевания может отражать риск развития сердечно-сосудистых осложнений [15; 16; 25; 26], а повышение уровня эритроцитов связано с наличием хронической ночной гипоксемии и приводит к компенсаторному эритроцитозу, что мы и наблюдали у наших пациентов. Эритроцитоз и особенно ширину распределения эритроцитов можно рассматривать в качестве маркера тяжести СОАС, что было подтверждено в ретроспективном исследовании пациентов в возрасте от 16 до 76 лет (средний возраст 49 лет) [19; 20]. Индекс апноэ и гипопноэ статистически значимо выше был в группе пациентов с повышенным распределением эритроцитов, а последний негативно коррелировал со временем сна ($p = 0,028$), минимальным значением десатурации ($p = 0,016$) и средним уровнем сатурации ($p = 0,003$).

В проспективном наблюдательном исследовании Т. Miyazaki с соавт., в котором приняли участие 1429 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, после про-

ведения компьютерной пульсоксиметрии и подтверждения диагноза СОАС данными полисомнографии у этих пациентов наблюдалось повышение уровня НУП, и был отмечен эффект СИПАП-терапии на его снижение [25].

Наши результаты показали наличие положительной связи между ночной гипоксемией и высоким ИМТ, чрезмерной окружностью талии и шеи, наличием ИБС и метаболического синдрома у лиц с терапевтической патологией. Полученные данные вполне закономерны, поскольку снижение сатурации крови, вызываемое нарушением дыхания во сне, приводит к многочисленным изменениям со стороны многих органов (головной мозг, сердце, эндокринная система), а ИБС, АГ и метаболический синдром имеются практически у каждого третьего пациента с нарушением дыхания во сне обструктивного характера [13; 21–24].

Заключение

Скрининговая компьютерная пульсоксиметрия была проведена у 32 % амбулаторных больных, что позволяет рассматривать возможность применения данной методики в условиях первичного звена здравоохранения с целью выявления нарушений дыхания обструктивного характера во время сна. Хроническая ночная гипоксемия была выявлена у 66,7 % больных с терапевтической патологией. Средний и высокий риск ночной гипоксемии, как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, был зарегистрирован у 53,3 % больных. Больные с гипоксемией были старше, а ИМТ и окружность талии, шеи, показатели по модифицированному опроснику Стрэдлинга у них были выше, чем в группе больных без гипоксемии. Терапевты первичного звена здравоохранения должны проявлять настороженность в отношении наличия сонливости, а подробный сбор анамнеза с акцентом на наличие или отсутствие сонливости, физикальный осмотр и проведение компьютерной пульсоксиметрии больным с терапевтической патологией помогут облегчить выявление нарушения дыхания во сне на амбулаторном этапе.

Ограничениями данной работы являются небольшое количество наблюдений, отсутствие сопоставления результатов с полисомнографией.

Список литературы

- Guilleminault C., Eldridge F., Dement W. *Insomnia, narcolepsy, and sleep apneas.* // *Bull. Physiopathol. Respir.* (Nancy). — 1972. — Т. 5. — № 8. С. 1127–1138.
- Paul E. P., Young T., Barnett J., Palta M., Hagen W. E. *Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults.* // *Am. J. Epidemiol.* — 2013. — Т. 177. — № 9. С. 1006–1014.
- King S, Cuellar N. *Sleep apnea as an independent stroke risk factor: A review of the evidence, stroke prevention guidelines, and implications for neuroscience nursing practice* // *J. Neuro Nurs.* — 2016. — Т. 3. — № 48. С. 133–142.
- Rajagopalan N. *Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder.* // *J. Postgrad. Med.* — 2011. — Т. 2. — № 57. С. 168–175.
- Bonzelaar LB, Salapatas AM, Yang J. et al. *Validity of the epworth sleepiness scale as a screening tool for obstructive sleep apnea* // *Laryngoscope.* — 2016. — 10. 1002.
- Литвин А.Ю. автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва. 2009.
- Sander C, Hegerl U, Wirkner K et al. *Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample.* // *Sleep Breath.* — 2016.
- Baltzan A. M., M. Sc. *Clinical Reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale* // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* — 2006. — Т. 2. — № 2. — С. 170–174.
- Буниятян М. С., Зелевая П. А., Ощепкова Е. В. *Возможности мониторинга пульсоксиметрии для скрининговой диагностики синдрома апноэ/гипопноэ во сне* // *Терапевтический архив.* — 2002. — Т. 74. — № 11. — С. 90–94.
- Бузунов Р. В. *Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне* / Р. В. Бузунов, И. А. Иванов, Ю. Н. Кононов. — Ижевск, 2013. — 40 с.
- Бузунов Р. В. *Целесообразность применения компьютерной мониторинговой пульсоксиметрии для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна.* // *Кардиология.* — 2011. — № 3. С. 81–85.
- Young T. *Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing* // *Sleep Med. Clin.* — 2009. — Т. 1. — № 4. С. 37–46.
- Foster D. G., Sanders M. H., Millman R. et al. *Obstructive Sleep Apnea Among Obese Patients With Type 2 Diabetes* // *Diabetes care.* — 2009. — Т. 32. — № 6. — С. 1017–1019.
- Н. А. Шнайдер, И. В. Демко, О. В. Алексеева et al. *Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна.* // *Проблемы женского здоровья.* — 2015. — Т. 10. — № 2. С. 55–64.
- Guan J, Yi H, Zou J et al. *Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study.* // *Thorax.* — 2016. — Т. 4. — № 71. — С. 347–355.
- Wu WT, Tsai SS, Shih TS et al. *The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles.* // *PLOS One.* — 2015. — Т. 6. — № 10.
- Gabrielsen AM, Omland T, Brokner M et al. *The effect of surgical and non-surgical weight loss on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and its relation to obstructive sleep apnea and pulmonary function.* // *BMC Res Notes.* — 2016. — Т. 1. — № 9.
- Valo M, Wons A, Moeller A, Teupe C. *Markers of Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease and Obstructive Sleep Apnea: Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy.* // *ClinCardiol.* — 2015. — Т. 8. — № 38. — с. 462–468.
- Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC et al. *Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome?* // *Clin. Sleep Med.* — 2012. — Т. 5. — № 8. — С. 521–525.
- Verdecchia P., Angeli F., Borgioni C. *Ambulatory Blood Pressure and Cardiovascular Outcome in Relation to Perceived Sleep Deprivation.* // *Hypertension.* — 2007. — № 49. P. 777–783.
- Schulz R., Grebe M., Eisele H. et al. *Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease.* // *Med. Klin. (Munich).* — 2000. — № 101. С. 321–327.
- Чазова И. Е. *Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения* // *Российский кардиологический журнал.* — 2006. — № 1. С. 75–86.
- Kanagala R, Murali N., Friedman P. et al. *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation* // *Circulation.* — 2003. — № 107. С. 2589–2594.
- Arnardottir S. E., Maislin G., Schwab R. J., Staley B. et al. *The Interaction of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on the Inflammatory Markers C-Reactive Protein and Interleukin-6: The Icelandic Sleep Apnea Cohort // ISLEAP.* — 2012. — Т. 35. — № 7. С. 921–933.
- Miyazaki T, Kojima S, Yamamuro M et al. *Nocturia in patients with Sleep-Disordered Breathing and Cardiovascular disease.* // *Circulation Journal.* — 2015. — Т. 79. P. 2632–2640.
- Hoshiyama F, Hirayama A, Tanaka M et al. *The impact of obstructive sleep apnea syndrome on nocturnal urine production in older men with nocturia.* // *Urology.* — 2014. — Т. 84. — № 4. P. 892–897.



КОМПЬЮТЕРНЫЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФ **EASY ECG** — ВАШ КЛЮЧ К МИРУ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ!

ОТ МОБИЛЬНОГО ЭКГ РЕГИСТРАТОРА НА ПЛАНШЕТЕ ДО СТАЦИОНАРНОГО АППАРАТА.
ВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВАШЕГО КОМПЬЮТЕРА ИЛИ ПЛАНШЕТА



- Все возможности классического электрокардиографа.
- Автоматическое заключение.
- Печать на обычной бумаге А4.
- Передача результата врачу на e-mail в формате PDF.
- Передача цифровой ЭКГ на кардиоцентр для получения врачебного заключения.
- Все электрокардиографы **Easy ECG** соответствуют современным стандартам ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ.



ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ СИСТЕМА **EASY ECG**: ЗАПИСЬ ЭКГ — ТАМ, ГДЕ ПАЦИЕНТ, АНАЛИЗ ЭКГ — ТАМ, ГДЕ ВРАЧ

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКАЯ СИСТЕМА **EASY ECG** ПОЗВОЛЯЕТ:

- Оперативно снимать ЭКГ в стационаре и на выезде.
- В кратчайшие сроки получать результаты расшифровки ЭКГ, независимо от того, где находятся пациент и кардиолог.
- Уменьшить бумагооборот.
- Работать в интеграции с медицинскими информационными системами.
- Для частной клиники — сэкономить на штатном кардиологе.



EASY ECG — БЫСТРОТА, ЭКОНОМИЯ, МОБИЛЬНОСТЬ

Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией

Пособие для практикующих врачей

Г. В. Рябыкина, Е. В. Блинова, Т. А. Сахнова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, г. Москва

Electrovectorcardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension. Practitioners' manual

G. V. Ryabykina, E. V. Blinova, T. A. Sakhnova

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

В пособии представлены данные о возможностях, преимуществах и ограничениях электрокардиографического и векторкардиографического методов в диагностике гипертрофии правых отделов сердца у больных с легочной гипертензией. Указано оборудование для регистрации ЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО, особенности проведения методики исследования. Описаны особенности предсердно-желудочкового комплекса у больных легочной гипертензией на разных этапах развития болезни. В сравнительном аспекте показаны диагностические возможности метода ЭКГ-12 и ВКГ и ДЭКАРТО при увеличении правых отделов сердца. Специально оценено значение изменений фазы реполяризации (ускорения процесса реполяризации) и индекса активации правого желудочка при использовании метода дипольной электрокардиотопографии. Даны материалы по подготовке специалиста в области функциональной диагностики. В приложении представлены примеры ЭКГ, ВКГ и ДЭКАРТО, и даны образцы расшифровки ЭКГ и ВКГ при наличии признаков гипертрофии правого желудочка.

Оглавление

Глава 1. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией

- 1.1. Возможности и преимущества электрокардиографического метода в диагностике гипертрофии правых отделов сердца
- 1.2. Ограничения метода
- 1.3. Оборудование для регистрации ЭКГ и ВКГ
- 1.4. Методика исследования
- 1.5. Клинико-синдромальная электрокардиографическая диагностика при легочной гипертензии
- 1.6. Рекомендуемый протокол заключения

Рекомендуемая литература

Глава 2. Использование комплексного анализа ортогональных отведений электрокардиограммы в диагностике гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией

- 2.1. Показания к применению метода
- 2.2. Материально-техническое обеспечение метода
- 2.3. Описание метода Системы отведений
 - Способы визуализации сигналов ортогональной электрокардиограммы
 - Изменения ортогональной электрокардиограммы при ГПЖ
 - Количественные параметры сигналов ортогональной электрокардиограммы
 - Увеличение правого предсердия
- 2.4. Эффективность
- 2.5. Подготовка специалиста

Рекомендуемая литература

Глава I. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией

Легочная гипертензия (ЛГ) является гемодинамическим и патофизиологическим состоянием, которое может наблюдаться при нескольких клинических статусах. Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в ЛА ($\text{ДЛА}_{\text{ср}}$) более 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца. ЛГ можно обнаружить как при патологии левых отделов сердца, так и поражении дыхательной системы и (или) гипоксемии, рецидивирующей тромбоэмболии в систему легочной артерии и при других редких заболеваниях.

Еще одна группа ЛГ — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является клиническим состоянием, которое характеризуется наличием предкапиллярной ЛГ при отсутствии вышеперечисленных причин. Последняя представляет особый интерес в связи с трудностями диагностики и крайне неблагоприятным прогнозом заболевания [3, 4]. ЛГ приводит к правожелудочковой недостаточности. Причины быстрой декомпенсации подобных больных кроются в известных фактах большего влияния нарушения функции правого желудочка, чем левого на функциональное состояние и прогноз заболевания [9].

Электрокардиографический метод это первый инструментальный метод, с которым сталкивается пациент при начальном обследовании. Информативность его позволяет выявить больных группы риска, а в развернутых стадиях заболевания поставить диагноз перегрузки правых отделов сердца.

1.1. Возможности и преимущества электрокардиографического метода в диагностике гипертрофии правых отделов сердца

По данным рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов, электрокардиография относится к обязательным лабораторно-инструментальным методам исследования у больных легочной гипертензией, а согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского научного общества по изучению легочной гипертензии помимо электрокардиографии к обязательным методам обследования относится также и векторкардиография.

Изменения ЭКГ при легочной гипертензии (ЛГ) имеют три главных набора признаков: 1) отклонение электрической оси сердца вправо; 2) изменения предсердного компонента по типу *R-pulmonale* и 3) признаки гипертрофии правого желудочка с признаками напряжения миокарда правого желудочка. Электрокардиографическая диагностика гипертрофии камер сердца до сих пор остается важным объективным клиническим методом. Следует заметить, что термину «гипертрофия» отдается предпочтение, хотя используют также термин «увеличение» камер сердца, однако «увеличение» может подразумевать

увеличение объема без концентрической гипертрофии [5]. Электрокардиографические критерии желудочковой гипертрофии ассоциируются с увеличением амплитуды и продолжительности комплекса QRS, изменениями его конечной части. Эти изменения имеют прямые или не прямые корреляции с размерами или массой миокарда, что позволяет разрабатывать электрокардиографические критерии для диагностики гипертрофии.

При легочном сердце длительная перегрузка правого желудочка давлением приводит к снижению его сократимости и, как следствие, к правожелудочковой недостаточности. Растет давление в правом предсердии, увеличивается конечное диастолическое давление в правом желудочке. Межжелудочковая перегородка начинает выпячиваться в полость левого желудочка, что, в свою очередь, приводит к нарушению диастолической функции левого желудочка.

Гипертрофия правого предсердия, а точнее сказать, его дилатация и перегрузка развиваются довольно быстро в связи с малой толщиной мышечного слоя предсердия, большой податливостью его стенок, относительно большим объемом полости и большим резервным объемом системы малого круга кровообращения.

Анатомически за гипертрофию правого желудочка принимают увеличение толщины стенки до 5 мм и более. Масса гипертрофированного правого желудочка более 70 г, что составляет 30 % массы сердца. Отношение массы левого желудочка вместе с межжелудочковой перегородкой к массе правого желудочка при его гипертрофии равно 2 : 1. Развитие гипертрофии правого желудочка сопровождается рядом изменений геометрической формы сердца и соотношений отделов сердца и стенки грудной клетки.

На ранней стадии формирования гипертрофии правого желудочка развивается гипертрофия лишь в структурах области пути оттока. Это первоначальное включение пульмонального конуса, наджелудочкового гребешка, базальных отделов желудочка и межжелудочковой перегородки. Создающаяся таким путем неравномерность утолщения стенок искажает размеры полости и геометрические свойства собственно правого желудочка, что приводит к смещению центра тяжести и ротации сердца вокруг продольной оси левым желудочком назад и вокруг поперечной оси верхушкой кзади. В результате расширяется зона прилегания правого желудочка к передней стенке грудной клетки. На поздних этапах гипертрофии правого желудочка присоединяется гипертрофия области пути притока (гипертрофия свободной стенки правого желудочка).

Вторичные изменения конечной части желудочкового комплекса в виде депрессии сегмента ST и отрицательного зубца T наблюдаются в правых прекардиальных отведениях. В основе этих нарушений лежит более медленное распространение волны деполяризации от эндокарда к эпикарду и вследствие этого появление волны реполяризации не в эпикардиальных, а в эндокардиальных слоях. Эти изменения могут не сопровождаться изменениями комплекса QRS. На основании этих изменений можно сделать заключение либо об ишемии правого желудочка, либо о его «перенапряжении».

При сочетании признаков перенапряжения с изменениями комплекса QRS говорят о перегрузках миокарда правого желудочка.

Существует понятие систолической и диастолической перегрузки правого желудочка. Условия, при которых правый желудочек работает против повышенного сопротивления (на ЭКГ регистрируется высокий R и инвертированный T в правых прекардиальных и в отведениях II, III, aVF), приводят к систолической перегрузке. Клинически систолическая перегрузка выявляется при стенозе легочного ствола, митральном стенозе, хроническом легочном сердце, гипертензии малого круга кровообращения. Диастолическая перегрузка развивается при одновременной гипертрофии стенки правого желудочка и дилатации его полости, на ЭКГ она проявляется неполной или полной блокадой правой ножки пучка Гиса и может не сопровождаться повышенным вольтажом зубца R в правых прекардиальных отведениях. Диастолическая перегрузка развивается чаще всего при трикуспидальной недостаточности и дефекте межпредсердной перегородки.

Однако в дальнейших исследованиях [4] не было получено четкой корреляционной зависимости электрокардиографического типа перегрузки от анатомического субстрата, что послужило поводом для более осторожного использования этих терминов. В настоящее время предлагается отдавать предпочтение термину «вторичные изменения ST-T» [5].

По доступности и затратам метод ЭКГ превосходит методы ЭхоКГ и тем более МРТ. Главным преимуществом является общедоступность метода. На современном этапе методы ЭКГ, ВКГ и ДЭКARTO могут использоваться дистанционно, что делает их доступными в любых регионах и на любой удаленности от центральных медицинских учреждений.

1.2. Ограничения метода

Электрокардиографический метод диагностики ГПЖ имеет низкую чувствительность при высокой специфичности. Показатели чувствительности зависят от контингента обследуемых больных. По данным рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов, наиболее чувствительным показателем оказался показатель «отклонение ЭОС вправо»: он присутствует у 87 % пациентов при наличии ГПЖ и у 79 % пациентов с идиопатической легочной гипертензией. Однако отсутствие этого признака не исключает ни наличия ГПЖ, ни серьезных гемодинамических нарушений. По данным рекомендаций, чувствительность метода ЭКГ в диагностике ГПЖ составляет 55 % при специфичности 70 %.

1.3. Оборудование для регистрации ЭКГ и ВКГ

Для электрокардиографической диагностики ГПЖ и признаков перегрузки правых отделов сердца подходят любые электрокардиографы, отвечающие медико-техническим требованиям стандартных документов ГОСТов. Однако для осуществления одновременного электро-

кардиографического и векторного анализа необходимо использовать системы, располагающие программным обеспечением как ЭКГ, так и ВКГ-анализа. Для этой цели в РКНПК использовалась система Easy EGG, позволяющая при дистанционной регистрации ЭКГ осуществлять централизованный анализ данных.

Приборное обеспечение состояло из регистрирующего блока приборов, регистрирующих ЭКГ и передающих ЭКГ в централизованную систему приема, архивирования и анализа ЭКГ (ЦСАЭ) и анализирующего блока (то есть собственно ЦСАЭ).

Регистрирующий блок — это мобильный регистратор (МР) ЭКГ, передающий ЭКГ для дальнейшего анализа по различным каналам связи в ЦСАЭ, и (или) стационарный компьютерный электрокардиограф, подключенный непосредственно к ЦСАЭ.

Основным каналом для передачи зарегистрированных ЭКГ в нашем случае являлся мобильный интернет. Для выхода в интернет использовался внешний интернет-модем или встроенный в прибор блок с сим-картой.

Мобильные регистраторы (МР) состояли из компактного цифрового кардиоусилителя и компьютерного блока — нетбука [10].

В современных электрокардиографах осуществляется цифровая первичная обработка регистрируемого сигнала, что позволяет применять программные методы автоматического анализа ЭКГ. Электрокардиограф стал как бы миникомпьютером, благодаря наличию памяти изменились его функциональные возможности. Электрокардиографы с диагностическими программами позволяют в автоматическом режиме печатать вместе с результатами амплитудно-временного анализа ЭКГ синдромальное заключение, включающее в себя те количественные критерии, на основании которых поставлен диагноз. Как для электрокардиографической, так и для векторкардиографической диагностики ГПЖ это особенно удобно, так как нет необходимости проводить ручные обсчеты кривой, что значительно сокращает время врачебного анализа.

1.4. Методика исследования

Съем ЭКГ требует соблюдения одних и тех же установленных правил: съем ЭКГ рекомендуется производить утром натощак после непродолжительного отдыха при задержке дыхания и на глубоком вдохе. Методика исследования ВКГ и ДЭКARTO описана в разделе 2.3.

Электрокардиографические изменения при легочной гипертензии

Нами была обследована группа из 150 больных легочной гипертензией и 120 здоровых лиц того же возраста. Присутствие ЛГ было подтверждено клиническими и инструментальными методами в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии (2013).

Ведущими признаками патологических отклонений при ЛГ являются электрокардиографические признаки гипертрофии правых отделов сердца.

Используемые в электрокардиографической диагностике количественные критерии гипертрофии правого желудочка разрабатывались многими исследователями. Наиболее используемыми являются критерии Мейерса [7] и Соколова-Лайона [8]. Разрабатывались эти критерии в основном в 1948 году. К самым ранним можно отнести критерий разницы сумм RI + SIII и SI + RIII [5], к более поздним — сумму Батлера [1]. В табл. 1 приводится перечень критериев ГПЖ, приводимый в Рекомендациях по стандартизации и интерпретации ЭКГ [5].

Представленные в таблице данные, с одной стороны, слишком многочисленны, их трудно использовать при ручном, а не автоматическом анализе, с другой стороны, время их разработки, 1948 год, указывает на то, что проблема электрокардиографической диагностики ГПЖ находится в определенной стагнации. Считается, что это связано с большой вариабельностью конфигурации QRS в правых грудных отведениях. В отведении V_1 при гипертрофии правого желудочка желудочковый комплекс может иметь вид qR, QR, R, RS, RSR, RR, rS.

Информативность электрокардиографических критериев гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) может значительно отличаться в разных клинических группах. По данным [5], она наиболее высока при врожденных пороках сердца, имеет промежуточные значения у больных с приобретенными пороками сердца и идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ). Самая низкая информативность ЭКГ-критериев ГПЖ наблюдается у больных с хроническими заболеваниями легких.

Следует заметить, что разработанные ранее критерии электрокардиографической диагностики ГПЖ в 12-осевой системе отведений, несмотря на их малую чувствительность, обладают высокой специфичностью. В табл. 2 показана информативность критериев гипертрофии правого желудочка по данным L. G. Horan, N. C. Flowers [6], изучившим патологоанатомически 819 сердец, включая 178 с гипертрофией правого желудочка. Чувствительность критериев колеблется от 0 до 28 % при специфичности 87–99 %.

1.5. Клинико-синдромальная электрокардиографическая диагностика при легочной гипертензии

Оценка ЭКГ начинается с определения направления электрической оси сердца: выраженное отклонение электрической оси сердца вправо (более +100 градусов во фронтальной плоскости) является первым признаком возможной легочной гипертензии и ГПЖ. Далее оценивается зубец Р: увеличение амплитуды зубца Р более 2,5 мм в отведениях II, III, aVF и выраженная правопредсердная фаза Р в отведениях V_1 – V_2 указывают на возможную гипертрофию (перегрузку) правого предсердия. Определенные сложности возникают при трактовке R-pulmonale у молодых людей. По данным Шоу [2], у 49 % обследованных с R-pulmonale не было признаков увеличения правого предсердия. Шоу видит объяснение этого факта прежде всего в ротацион-

Таблица 1
Критерии гипертрофии правого желудочка [5]

Высокий R в отведении V_1	> 6 мм	Myers	1948
Глубокий S в отведении	V_5	> 10 мм	1948
Глубокий S в отведении	V_6	> 3 мм	1948
Высокий R в отведении aVR	> 4 мм	Sokolov	1949
Малый S в отведении V_1	< 2 мм	Myers	1948
Малый R в отведении V_{3-6}	< 3 мм	Myers	1948
Уменьшение R: S в отведении V_5	< 0,4	Myers	1948
Уменьшение R: S в отведении V_6	< 0,75	Myers	1948
Уменьшение отношения $(R / SV_3) / (R / SV_1)$	< 0,04	Sokolov	1949
$(RI + SIII) - (SI + RIII)$	< 15 мм	Lewis	1914
$\text{Max } RV_{1,2} + \text{max SI, aVL} - SV_1$	> 6 мм	Butler	1986
$RV_1 + SV_{5,6}$	> 10,5 мм	Sokolov	1949
Время внутреннего отклонения RV1 при QRS < 0,12 мс	> 0,035 с	Myers	1948
QR в отведении V1	Наличие	Myers	1948
Поддерживающие критерии			
RSR' в отведении V1 (QRS > 0,12 с)	Наличие	Myers	1948
$S > R$ в отведениях I, II, III	Наличие		
SI и QIII	Наличие		
$R: SV_1 > R: SV_{3,4}$	Наличие		
Отрицательный зубец T в отведениях V_{1-3}	Наличие		
Амплитуда PII	> 2,5 мм		

Таблица 2
Информативность критериев гипертрофии правого желудочка по данным [6]

Критерии	Чувствительность, %	Специфичность, %
Отклонение электрической оси вправо $\geq 110^\circ$	12	96
R / S в отведении $V_1 > 1$	6	98
R в отведении $V_1 \geq 0,7$ мВ	2	99
S в отведении $V_1 < 0,2$ мВ	6	98
QR в отведении V_1	5	99
$RV_1 + SV_{5,6} > 1,05$ мВ	18	94
R / S в отведении V_5 или $V_6 \leq 1$	16	93
Время внутреннего отклонения в V1 0,035–0,055 с	8	94
$RSR' V_1$ с $R' > 1,0$ мВ	0	0
$RaVR \geq 0,5$ мВ	0	0
RV_5 или $RV_6 < 0,5$ мВ	13	87
SV_5 или $SV_6 \geq 0,7$ мВ	26	90
$(R / SV_3) / (R / SV_1) \leq 0,4$	6	99



Рисунок 1. ЭКГ с незначительными изменениями STV_I у больной 38 лет с ЛГ I функционального класса.

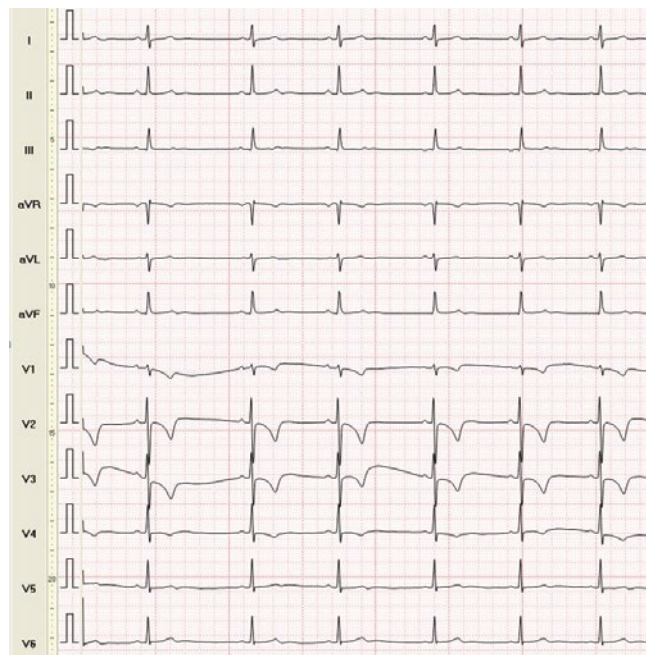


Рисунок 2. ЭКГ с выраженными признаками перегрузки правого желудочка: значительные изменения ST-TV₁₋₃ у больной 26 лет с ЛГ II функционального класса.

ных и позиционных особенностях сердца (смещение правого предсердия вперед при эмфиземе легких либо при вертикальной позиции сердца у молодых людей), симпатикотонии, что особенно ярко проявляется при нагрузочных тестах. Более редкими, но возможными причинами являются гипокалиемия и гипоксия миокарда предсердий.

Далее оцениваются вольтажные и морфологические особенности желудочкового комплекса. Наиболее значимыми и чаще всего используемыми на практике являются следующие критерии:

- $RV_1 + SV_5 \geq 1,05 \text{ мВ}$;
- $RV_1 \geq 0,7 \text{ мВ}$;
- отношение R / S в отведении V₁ $\geq 1,0$;
- конфигурация желудочкового комплекса в V₁ типа QR;
- замедление времени желудочковой активации в отведении V₁ до 0,04 с и выше;
- смещение вниз сегмента ST и отрицательный зубец T в отведениях V₁–V₃ при условии увеличения амплитуды зубца R в этих же отведениях;
- $R_{avR} \geq 0,5 \text{ мВ}$;
- S в отведениях V_{5,6} $\geq 0,7 \text{ мВ}$.

В руководстве [2] предлагается дополнительно использовать для диагностики гипертрофии правого желудочка одно из отведений с правой половины грудной клетки — отведение V_{3R}, где отношение R / S > 1,0 и конфигурация желудочкового комплекса типа QR принимаются за признаки гипертрофии правого желудочка.

На рис. 1–7 приводятся основные морфологические особенности комплекса QRS при ГПЖ. Иногда изменения ЭКГ при формировании ГПЖ ограничиваются лишь изменениями конечной части желудочкового комплекса

в правых грудных отведениях, как показано на рис. 1 и 2. Диагностика ГПЖ на ЭКГ такого рода может быть ложноотрицательной.

На рис. 1 представлена ЭКГ с незначительными изменениями STV_I. Никаких вольтажных признаков ГПЖ нет. Не выявляется правограмма, нет изменений предсердного компонента. ЭКГ может быть расценена как нормальная. Единственный признак, который мог бы косвенно указывать на перегрузку правых отделов сердца — изменения ST-TV_I.

Рис. 2 представляет ЭКГ с выраженными признаками перегрузки правого желудочка: значительные изменения ST-TV₁₋₃. Никаких вольтажных признаков ГПЖ нет. Не выявляется правограмма, нет изменений предсердного компонента. Признак, указывающий на заинтересованность правых отделов сердца — изменения ST-TV₁₋₃.

Наибольшие сложности диагностики ГПЖ возникают при варианте ЭКГ типа rS во всех прекардиальных отведениях. Этот вариант развивается при ротации сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке и больше характерен для хронического легочного сердца, но возможен и при первичном легочном сердце (рис. 3).

Рис. 3 иллюстрирует rS-тип ЭКГ при ГПЖ. Из вольтажных признаков ГПЖ — глубокий SV₅. Выраженная правограмма, изменения предсердного компонента по типу P-pulmonale.

Два следующих варианта ЭКГ (рис. 4, 5) характерны для развернутой картины ГПЖ при формировании гипертрофии пути притока, то есть собственно гипертрофии свободной стенки ПЖ.

На рис. 4 представлен RV₁-тип ЭКГ при ГПЖ. Выраженная правограмма, отсутствуют изменения предсердного компонента. Из вольтажных признаков ГПЖ



Рисунок 3. rS-тип ЭКГ при ГПЖ у больной 44 лет с ЛГ III функционального класса.

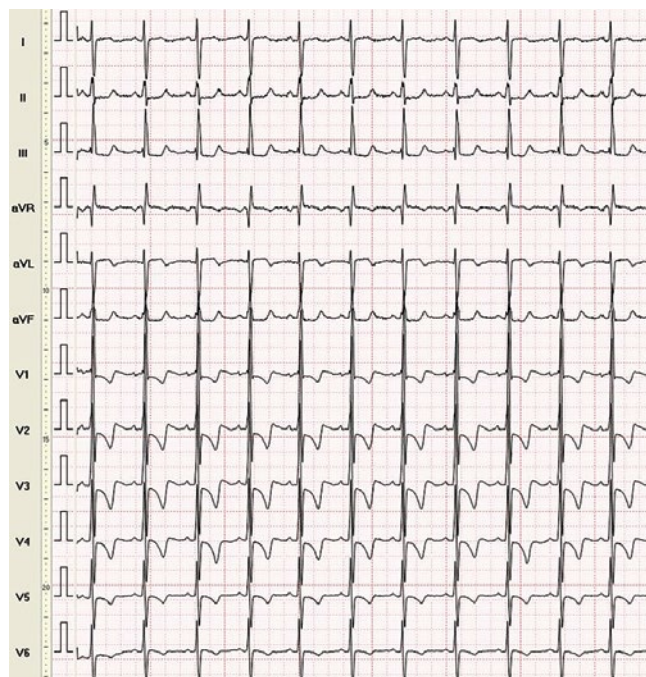


Рисунок 4. rVI-тип ЭКГ при ГПЖ у больной 29 лет с ЛГ III функционального класса.

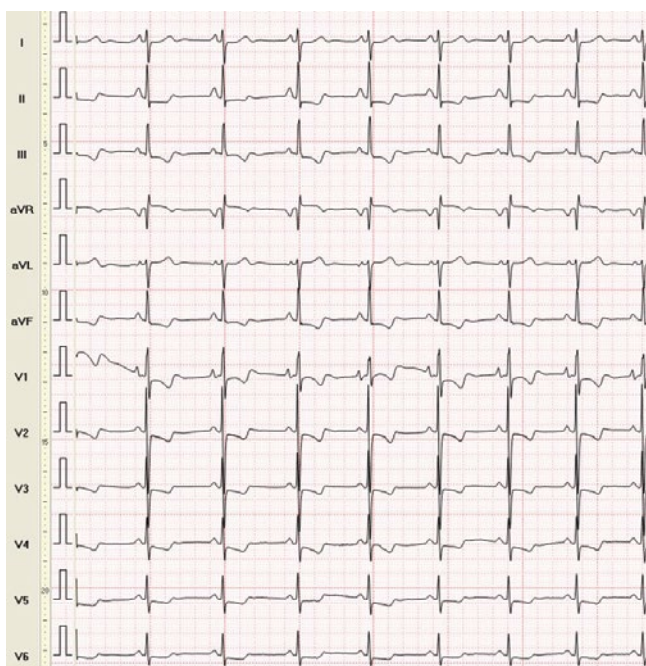


Рисунок 5. RSV₁-тип ЭКГ при ГПЖ у больной 56 лет с ЛГ II функционального класса.

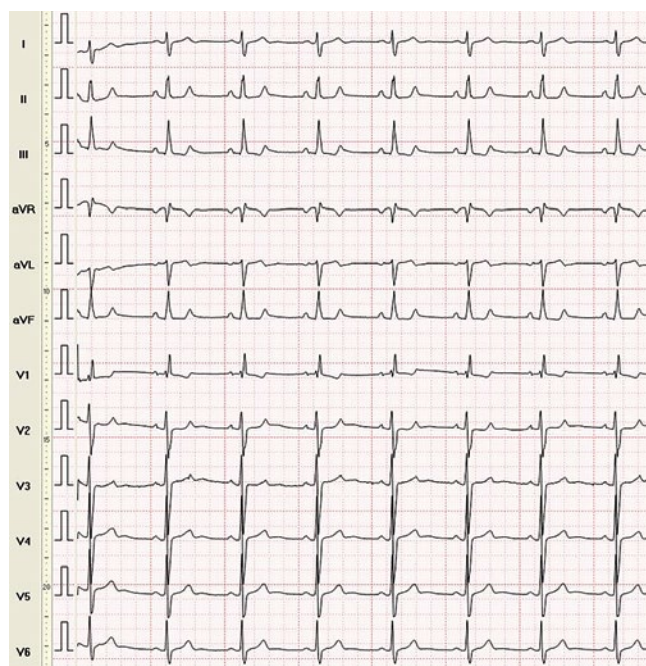


Рисунок 6. rSRV₁-тип ЭКГ при ГПЖ у больной 42 лет с ЛГ II функционального класса. Неполная блокада правой ножки.

высокий $RV_1 = 22$ мм, $RaVR = 7$ мм, глубокий $SV_{5,6} = 10$ мм. Выраженные изменения ST-T преимущественно в правых грудных отведениях.

На рис. 5 дан RSV₁-тип ЭКГ при ГПЖ. Правограмма, изменения предсердного компонента по типу P-pulmonale. Вольтажные признаки ГПЖ: высокий $RV_1 = 8$ мм, $RaVR = 4,5$ мм. Выраженные изменения ST-T преимущественно в правых грудных отведениях.

Варианты желудочкового комплекса типа RR' либо RSR' характерны для неполной или полной блокады пра-

вой ножки пучка Гиса. При БПН вольтажный критерий RV_1 возрастает до 1,5 мВ. Однако тип rSR' часто бывает и на начальных этапах формирования гипертрофии базальных отделов ПЖ и МЖП при гипертрофии пути оттока. На рис. 6 представлен именно такой вариант формирования гипертрофии: rSRV₁-тип ЭКГ при ГПЖ. Неполная блокада правой ножки. Правограмма. Изменения предсердного компонента по типу P-pulmonale. Вольтажные признаки ГПЖ: высокий $RV_1 = 6,5$ мм, $SV_5 = 7$ мм. QRS = 110 мс. Изменения ST-T в отведениях V₁-V₂, aVF.



Рисунок 7. qRV_1-V_2 тип ЭКГ при ГПЖ у больной 39 лет с ЛГ III функционального класса.

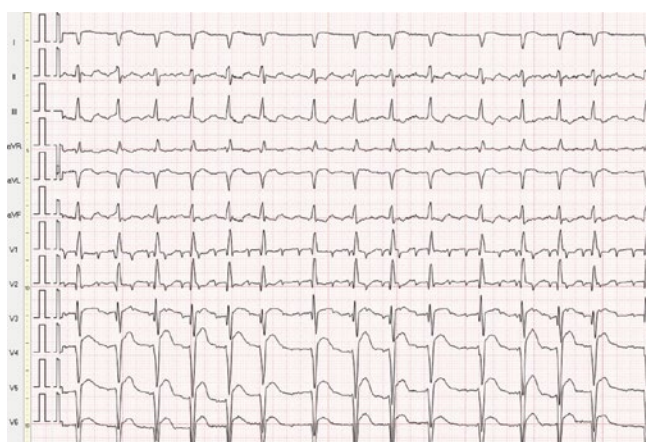


Рисунок 8. Пример изменений ЭКГ при аневризме правой ветви легочной артерии. Вариант qRV_1-V_2 , QSV_4-V_6 . Трепетание предсердий.

Комплекс qR или QR в отведении V_1 является наиболее специфической находкой при гипертрофии миокарда правого желудочка. Гипертрофия миокарда правого желудочка развивается параллельно с гипертрофией межжелудочковой перегородки. Нарушение деполяризации межжелудочковой перегородки может приводить к появлению в отведении V_1 зубца q . К объяснению этого факта привлекаются различные причины: отклонение перегородочного вектора влево вместо нормального отклонения вправо, влияние изменившего свое нормальное направление вектора средней части деполяризации дилатированного правого предсердия, выраженная ротация сердца, когда левый желудочек смещается под позицию электрода V_1 , и начинает регистрироваться потенциал левого желудочка, и, наконец, характерная для правой гипертрофии неполная блокада правой ножки также может быть причиной регистрации комплекса qR или $QRv1$.

Рис. 7 иллюстрирует qRV_1-V_2 -тип ЭКГ при ГПЖ. Правограмма. Изменения предсердного компонента по типу P -pulmonale. Вольтажные признаки ГПЖ: высокий $RV_1 = 6,5$ мм, $SV_5 = 15$ мм. $QRS = 106$ мс. Изменения $ST-T$ в отведениях V_1-V_4 , II, III, aVF. Особенностью ЭКГ в данном примере является нарушение линии RV_3 . По-видимому, объяснением этого факта может быть значительная ротация сердца из-за увеличения массы правого желудочка и коллабирования левого желудочка, когда потенциалы правого желудочка начинают преобладать над потенциалами левого желудочка, что приводит к значительному уменьшению амплитуды RV_3-V_6 и увеличению амплитуды $SV-V_6$.

Пример на рис. 8 демонстрирует еще более выраженное преобладание правого желудочка над левым. Вариант qRV_1-V_2 , QSV_4-V_6 . Трепетание предсердий. Потенциалы левого желудочка практически не регистрируются.

Традиционная электрокардиография (ЭКГ-12) до сих пор остается одним из основных методов обследования больных кардиологического профиля. Однако низкая чувствительность ЭКГ-12 в диагностике увеличения правых отделов сердца заставляет искать пути усовершенствования электрокардиографического исследования. Определенные успехи в диагностике ГПЖ связаны с развитием метода векторкардиографии и ортогональной системой отведений (X, Y, Z) с пересчетом данных ЭКГ-12 в систему дипольной электрокардиотопографии (ДЭКАРТО) и ВКГ.

1.6. Рекомендуемый протокол заключения

Электрокардиограмма должна быть наклеена на бланк учреждения. На титульной странице должны содержаться сведения об учреждении, где проведено исследование, дата и время регистрации ЭКГ, данные о пациенте с указанием Ф. И. О., возраста, пола, веса и роста, а также клинического (возможно предварительного) диагноза, Ф. И. О. врача, проводившего анализ ЭКГ.

Расклейка электрокардиограммы является очень важным моментом оформления протокола. Фрагменты ЭКГ должны быть расположены в следующем порядке: стандартные отведения от конечностей, съемка на вдохе (обязательно в III отведении), усиленные отведения от конечностей, грудные отведения от V_1 до V_6 . Как правило, даются расчетные параметры ЭКГ, включающие измерение интервалов ЭКГ и описание зубцов с патологическими отклонениями, здесь же приводятся (при их наличии) положительные вольтажные критерии ГПП и ГПЖ, описываются изменения конечной части желудочкового комплекса. Сделанное описание позволяет сформулировать врачу электрокардиографическое синдромальное заключение. В заключении, соответственно, указываются основной ритм сердца, нарушения ритма, направление электрической оси сердца, позиция сердца, ротация сердца, нарушения синоатриальной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, при наличии признаков гипертрофии правых отделов сердца констатируются эти изменения.

Можно рекомендовать следующие формулировки электрокардиографических заключений при диагностике гипертрофии: «изменения предсердного компонента с признаками увеличения правого предсердия. Признаки изменения миокарда вследствие гипертрофии правого желудочка» (при сочетании вольтажных критериев с изменениями фазы реполяризации) либо «вольтажные критерии ГПЖ» (при отсутствии изменений ST T). ЭКГ-метод не позволяет точно определить степень гипертрофии правого желудочка, поэтому в заключении не стоит оценивать выраженность гипертрофии, однако при больших значениях вольтажных критериев можно высказаться об их величине: «выраженные вольтажные критерии ГПЖ». Не следует определять тип перегрузки миокарда ПЖ, так как чаще всего у больных легочной гипертензией имеется повышенное сопротивление току крови в систолу, на ЭКГ при этом могут быть, а могут и не быть изменения реполяризации. На фоне выявляемых признаков гипертрофии правого желудочка могут возникнуть подозрения на наличие ишемических изменений миокарда. Отрицательные зубцы Т либо снижение ST могут быть обнаружены в правых грудных отведениях, с увеличенным вольтажом QRS. В своем заключении врач должен прежде всего отметить, что при наличии соответствующих клинических данных нельзя исключить синдрома напряжения миокарда правого желудочка.

Рекомендуемая литература

- Butler P. M., Legett S. I., Howe C. M. [et al.] Am. J. Cardiol. — 1986. — 57. — P. 639–43.
- Chou T. Eelectrocardiography in clinical practice. — New York: Grune and Stratton, 1979.
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009 // European society of cardiology // Eur. Heart J. — 2009. — 30. — P. 2493–2537.
- Dickstein K., Cohen-Solar, A. Filippatos G. [et al.] ECG guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. — 2008. — 10. — P. 933–89.
- Hancock E. W., Deal B. J., Mirvis D. M., Okin P., Kligfield P., Gettes L. S. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. — Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — 53. — 992–1002.
- Horan L. G., Flowers N. C. Electrocardiography and vectorcardiography // Heart disease. Ed. Braunwald. — Philadelphia, 1980. — P. 198.
- Myers G. B., Klein H. A., Stofer B. E. Electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy // Am. Heart J. — 1948. — 35. — P. 1–40.
- Sokolov M., Lyon T. The ventricular complex in right ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads // Am. Heart J. — 1949. — Vol. 38. — P. 273–294.
- Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — 6 (6). — Приложение 2.
- Рябыкина Г. В., Соболев А. В., Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Смирнова Я. С., Щедрина Е. В., Кожемякина Е. Ш. Дистанционная передача ЭКГ и системы централизованного анализа и архивирования ЭКГ. Опыт использования системы Easy ECG в ФГБУ «РКНПК» МЗСР России: методическое пособие для врачей / под ред. акад. Е. И. Чазова. — М.: ФГБУ «РКНПК» Минздравсоцразвития России, 2012. — 45 с.

Глава II. Использование комплексного анализа ортогональных отведений электрокардиограммы в диагностике гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией

2.1. Показания к применению метода

Показанием для применения комплексного анализа ортогональных отведений ЭКГ с целью диагностики гипертрофии правого желудочка может быть нормальная или малоизмененная электрокардиограмма в 12 отведениях у больного с подозрением на легочную гипертензию (ЛГ). Комплексный анализ ортогональных отведений ЭКГ также может быть использован для динамического наблюдения за больными с гипертрофией правого желудочка в процессе лечения.

Метод не имеет абсолютных противопоказаний. Ограничением применения количественных критериев гипертрофии правого желудочка (как и при анализе ЭКГ в 12 отведениях) могут служить внутрижелудочковые блокады, особенно блокада левой ножки пучка Гиса, синдром предвозбуждения желудочков и электрокардиостимуляция желудочков в постоянном режиме. Диагностическая точность критериев может снижаться при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

2.2. Материально-техническое обеспечение метода

Метод реализован на приборах:

- кардиоанализатор девятиканальный компьютеризированный ЭК9Ц-01-«КАРД». Нормативный документ ТУ 9441–002–17635079–2003. Организация-разработчик: ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Москва, Зеленоград, ОКПО 17635079;
- кардиоанализатор компьютеризированный EASY Ecg (производства фирмы ATES MEDICA Device, Италия), регистрационное удостоверение МЗРФ № 98/1722, поставщик ООО «АТЕС МЕДИКА софт».

2.3. Описание метода Системы отведений

Система отведений МакФи-Парунгао (рис. 2.1).

Электроды С 4, С 5 и С 6 находятся в вершинах равностороннего треугольника, одна из которых направлена к голове, две другие к ногам. Центр треугольника находится в средней трансверсальной плоскости на уровне пятого межреберья у края грудины и смещен влево на 2 см от левого края грудины, электроды удалены на 6 см от центра треугольника. Электрод F располагается на спине напротив центра указанного треугольника; электроды С 1, С 2 и С 3 во фронтальной плоскости, пересекающей переднезадний диаметр грудной клетки в трансверсальной плоскости на расстоянии 1/3 этого диаметра от передней поверхности грудной клетки (электрод С 1 на правом боку на уровне средней трансверсальной плоскости; электроды С 2 и С 3 на левом

Таблица 2.1
Коэффициенты обратной матрицы Дауэра и матрицы Корса для пересчета сигналов ортогональных отведений ЭКГ из сигналов ЭКГ в 12 отведениях

Обратная матрица Дауэра				Матрица Корса			
	X	Y	Z		X	Y	Z
I	0,16	-0,23	0,02	I	0,38	-0,07	0,11
II	-0,01	0,89	0,02	II	-0,07	0,93	-0,23
V1	-0,17	0,06	-0,23	V1	-0,13	0,06	-0,43
V2	-0,07	-0,02	-0,31	V2	0,05	-0,02	-0,06
V3	0,12	-0,11	-0,25	V3	-0,01	-0,05	-0,14
V4	0,23	-0,02	-0,06	V4	0,14	0,06	-0,20
V5	0,24	0,04	0,06	V5	0,06	-0,17	-0,11
V6	0,19	0,05	0,11	V6	0,54	0,13	0,31

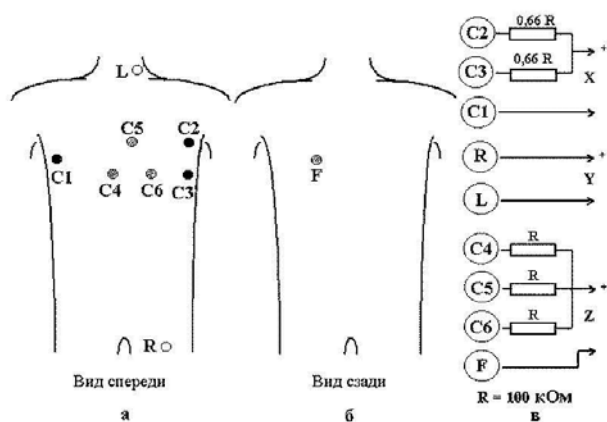


Рисунок 2.1. Расположение электродов (а, б) и электрическая схема (в) скорректированной системы отведений МакФи-Парунга.

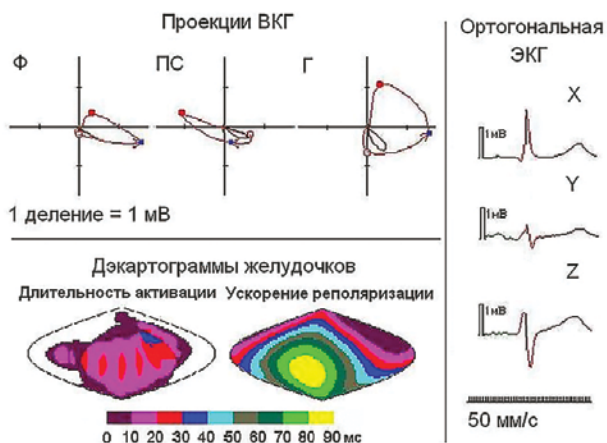


Рисунок 2.2. Ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы в норме. Ф — фронтальная плоскость; ПС — правая сагиттальная плоскость; Г — горизонтальная плоскость; X, Y, Z — отведения ортогональной ЭКГ.

боку, они смещены на 5,5 см вверх и вниз соответственно относительно средней трансверсальной плоскости). Для людей с малым ростом и детей стороны треугольника передних электродов, а также расстояние между левыми электродами соответственно уменьшают. Электроды L и R располагаются на шее и левой ноге соответственно.

Синтезированная векторкардиография (ВКГ). В настоящее время имеется возможность математическим путем получать ВКГ из цифровой 12-канальной ЭКГ. Синтезированная ВКГ может анализироваться с помощью тех же диагностических алгоритмов, что и ВКГ, полученная с использованием скорректированных ортогональных отведений. Разные способы пересчета ВКГ из ЭКГ-12 начали предлагаться с 1980-х годов. Данная методика позволяет вычислять сложные пространственные параметры сигнала ЭКГ, использовать удобные способы визуализации и алгоритмы диагностики, разработанные для ВКГ. При этом нет необходимости в перестановке электродов, что снижает затраты труда и времени. Для получения синтезированной ВКГ из 12 отведений ЭКГ наиболее часто применяют обратную матрицу Дауэра, а также матрицу Корса (табл. 2.1).

В настоящее время построение «синтезированной ВКГ» реализовано в системе EASY ECG Rest.

Способы визуализации сигналов ортогональной электрокардиограммы

В настоящее время сигналы ортогональных отведений можно изображать несколькими способами: в виде скалярных кривых X, Y, Z; в виде векторных петель; в виде карт (дэкартограмм).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов полярность отведений X, Y, Z должна быть следующей: положительный полюс отведения X располагается слева; отведения Y снизу и отведения Z сзади. Однако для более удобного зрительного восприятия представляется целесообразным изменить полярность отведения Z: положительный полюс спереди, отрицательный сзади.

Векторкардиографические петли (векторкардиограммы) изображают в трех взаимно перпендикулярных (ортогональных) плоскостях: фронтальной, сагиттальной и горизонтальной. Фронтальная плоскость образована осями X и Y; сагиттальная осями Y и Z; горизонтальная осями X и Z.

Дипольная электрокардиотопография (сокр.: ДЭКАРТО) позволяет изобразить сигналы ортогональной ЭКГ в виде карт (дэкартограмм). Дэкартограммы показывают, как основные электрофизиологические состояния стенки сердца проецируются на сферу отображения, окружающую сердце.

Перед началом процесса деполяризации все точки сферы отображения находятся в состоянии покоя. С началом комплекса QRS на сфере отображения появляется область активации, которая изображается в виде диска. Положение и радиус этого диска в каждый момент времени определяются направлением и величиной соответствующего моментного вектора сердца.

По мере того как область активации изменяет свое положение, на сфере появляется полностью возбужденная (деполяризованная) область. Это как бы след, который оставляет на сфере область активации после своего ухода.

Для построения дэкартограмм сферу отображения проецируют на плоскость с использованием изореальной проекции овальной формы. При этом площади участков сохраняются неискаженными, но возникают угловые искажения: области активации и деполяризации выглядят не как диски, а как участки вытянутой формы.

При развертке на плоскость сфера отображения разрезается по меридиану, обращенному к правому боку испытуемого. Средняя вертикальная линия карты соответствует меридиану, обращенному к левому боку испытуемого. Переднее полушарие сферы оказывается слева от средней линии, заднее полушарие справа.

На моментных дэкартограммах показано, как располагаются области покоя, активации и деполяризации в данный момент времени.

Ту же информацию более компактно изображают в виде суммарных дэкартограмм. Карта прихода активации показывает, в какое время (от начала комплекса QRS) область активации появилась в соответствующем месте сферы. На карте ухода активации указывается время исчезновения области активации в данной части сферы. На карте длительности активации показано время, в течение которого область активации проецировалась на одно и то же место.

Карта ускорения реполяризации характеризует весь период QRST в целом. На ней показаны два полюса, между которыми существует разность в длительностях процесса реполяризации, и приведена величина этой разности в миллисекундах. Чем больше значение ускорения реполяризации в данной области, тем процесс реполяризации в этой области миокарда короче, чем в противоположной.

На рис. 2.2 представлены ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы в норме.

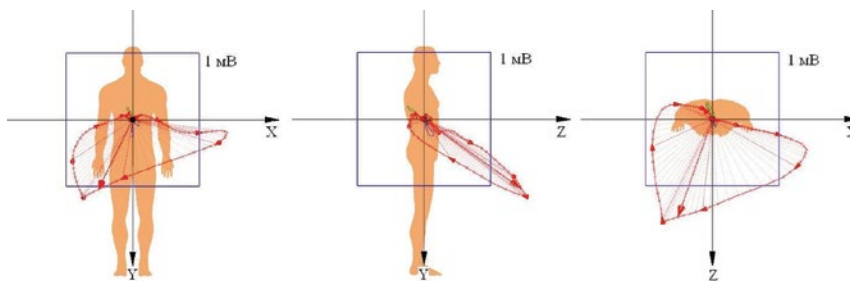


Рисунок 2.3. ВКГ больной с выраженной гипертрофией правого желудочка (тип А). Петли P QRS и T во фронтальной, правой сагитальной и горизонтальной плоскостях.

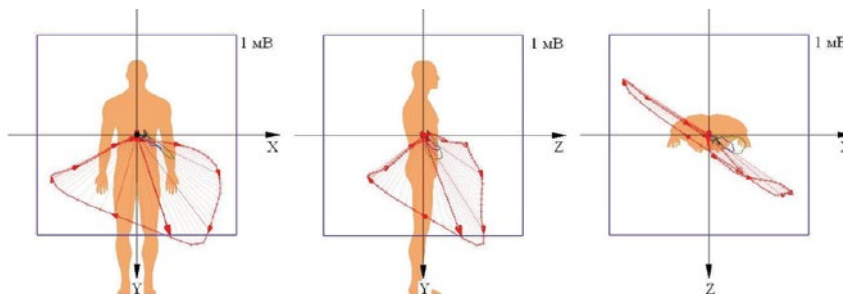


Рисунок 2.4. ВКГ больной с гипертрофией правого желудочка. Петли P QRS и T во фронтальной, правой сагитальной и горизонтальной плоскостях.

Изменения ортогональной электрокардиограммы при ГПЖ

Изменения ВКГ при гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) довольно разнообразны. Обычно характер изменений ВКГ при ГПЖ зависит от степени тяжести гипертрофии.

Изменения ВКГ при ГПЖ можно подразделить на три основных типа: при типах А и В петля QRS смещена вперед, а при типе С назад.

Тип А изменений ВКГ при ГПЖ (рис. 2.3) наблюдается при наиболее тяжелом поражении сердца. При этом типе ВКГ петля QRS смещается вперед и вправо (в сторону свободной стенки правого желудочка), и ее большая часть находится в переднем правом нижнем октанте. По форме петля QRS часто бывает широкой. Максимальный вектор QRS обычно направлен вперед и вправо. Продолжительность петли QRS может быть несколько увеличена.

В горизонтальной плоскости конфигурация петли QRS может быть вариабельной. Однако характерными чертами являются расположение большей части петли QRS спереди и справа и запись петли по часовой стрелке. Максимальный вектор QRS направлен вперед. Амплитуда векторов, направленных влево, уменьшена. При менее выраженной ГПЖ петля QRS в горизонтальной плоскости может записываться в форме восьмерки (рис. 2.4).

В правой сагитальной плоскости петля QRS смещена вперед и вниз, записывается по часовой стрелке. Положение начальных векторов вариабельно. Конечные векторы направлены вверх. Иногда петля QRS может иметь форму восьмерки.

Во фронтальной плоскости основная часть петли QRS располагается в нижних квадрантах. Конечные векторы могут быть направлены вверх. В отличие от нормы петля QRS широкая. Амплитуда векторов, направленных влево, уменьшена, а направленных вправо увеличена. Петля записывается по часовой стрелке.

Характерной чертой вектора ST при ГПЖ является его направленность назад и влево. При этом он может быть направлен вверх или вниз. Амплитуда вектора ST обычно увеличивается только при ГПЖ типа А.

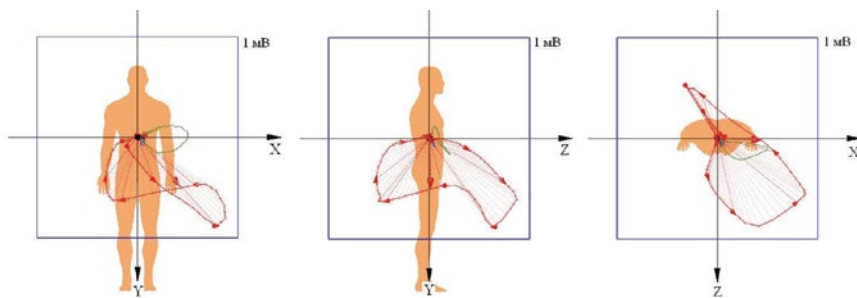


Рисунок 2.5. ВКГ больной с гипертрофией правого желудочка (тип В). Петли Р, QRS и Т во фронтальной, правой сагитальной и горизонтальной плоскостях.

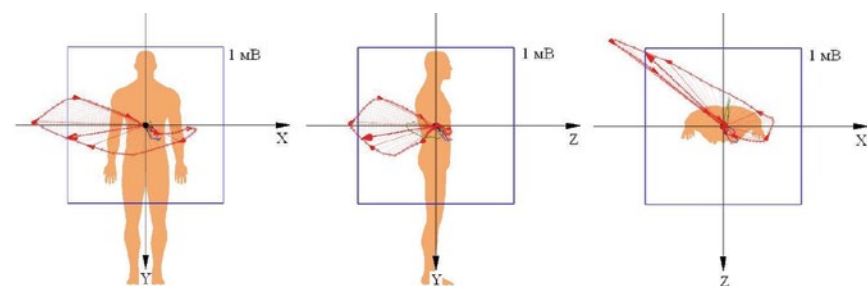


Рисунок 2.6. ВКГ больной с гипертрофией правого желудочка (тип С). Петли Р, QRS и Т во фронтальной, правой сагитальной и горизонтальной плоскостях.

Петля Т при ГПЖ типа А небольшая по амплитуде. По конфигурации она может быть как широкой, так и узкой. Характерной чертой является ее направленность назад, влево и вниз противоположно конечной части петли QRS. В горизонтальной и фронтальной плоскостях петля Т записывается по часовой стрелке, в правой сагитальной против часовой стрелки. Как и в норме, начальная часть петли Т записывается медленнее, а конечная быстрее.

При ГПЖ типа В (рис. 2.5), как и при ГПЖ типа А, петля QRS смещена вперед, однако в горизонтальной плоскости она записывается против часовой стрелки. В правой сагитальной плоскости при ГПЖ типа В петля QRS направлена вперед и вниз, записывается по часовой стрелке. Во фронтальной плоскости петля QRS относительно узкая, записывается по часовой стрелке.

При ГПЖ типа В амплитуда вектора ST остается в пределах нормы. Он направлен назад, вправо и вверх. Петля Т мала по амплитуде, широкой, почти округлой формы, направлена влево и вниз. Иногда расположение петли Т может быть нормальным, но изменяется направление ее записи: по часовой стрелке в горизонтальной плоскости и против часовой стрелки в правой сагитальной.

Характерной чертой ГПЖ типа С является смещение петли QRS назад (рис. 2.6). Этот тип ГПЖ наблюдается в тех случаях, когда нарушения гемодинамики еще не очень значительны. Он может встречаться при легочном сердце, митральном стенозе, дефекте межпредсердной перегородки, не сопровождающихся высокой легочной гипертензией, при стенозе легочной артерии легкой степени. Изменения ВКГ при ГПЖ типа С обычно связывают с гипертрофией выходного тракта правого желудочка.

При ГПЖ типа С петля QRS смещена назад и вправо. Амплитуда максимального вектора обычно остается нормальной. Его характерной чертой является направленность назад и вправо. При этом он может быть направлен как вниз, так и вверх.

В горизонтальной плоскости более 20 % площади петли QRS располагается в правом заднем квадранте. Петля записывается против часовой стрелки или может иметь форму восьмерки. Максимальный вектор направлен назад и вправо. В правой сагитальной плоскости петля QRS направлена вниз и назад. Положение начальных векторов и направление записи петли вариабель-

ны. Во фронтальной плоскости петля QRS направлена вниз, записывается по часовой стрелке. Начальные векторы обычно направлены влево и вверх, а конечные вправо. Амплитуда векторов, направленных влево, уменьшена.

Характеристики вектора ST и петли Т при ГПЖ типа С часто остаются в пределах нормы. Однако могут наблюдаться те же изменения, как и при типах В и С.

Основные диагностические критерии ГПЖ:

- более 70 % площади петли QRS в горизонтальной плоскости располагается в передних и правых квадрантах;
- более 20 % площади петли QRS в горизонтальной плоскости располагается в правом заднем квадранте;
- более 20 % площади петли QRS во фронтальной плоскости располагается в правом нижнем квадранте.

При анализе декартограмм на карте длительности активации по мере развития ГПЖ сначала начинают увеличиваться площадь и длительность активации в правых задних частях сферы (рис. 2.7 Б). При умеренно выраженной ГПЖ максимальная область активации смещается вправо и назад, появляются области с длительностью активации больше 40 мс (рис. 2.7 В). При тяжелой ГПЖ область активации проецируется преимущественно на правые части сферы, длительность активации резко увеличена (рис. 2.7 Г). «Вектор ускорения реполяризации» сначала перемещается спереди назад (рис. 2.7Б); потом принимает горизонтальное расположение (рис. 2.7 В). При тяжелой ГПЖ «вектор ускорения реполяризации» по сравнению с нормой полностью переориентируется в пространстве и уменьшается по амплитуде (рис. 2.7 Г).

Количественные параметры сигналов ортогональной электрокардиограммы

Амплитуда зубца S в отведении X при развитии ГПЖ увеличивается до 0,4 мВ и больше.

Суммарный показатель $Sx + Rz$. По построению и диагностической значимости является аналогом критерия Соколова-Лайона на ЭКГ в 12 отведениях. Сумма значений амплитуды зубца S в отведении X и зубца R в отведении Z. При развитии ГПЖ значение параметра увеличивается до 1,1 мВ и больше.

Пространственная площадь петли QRS вычисляется как сумма площадей треугольников, образованных двумя соседними, исходящими из начальной точки петли QRS моментными векторами. Измеряется в квадратных милливольтах (mB^2). При ГПЖ значение параметра увеличивается до $2,7 mB^2$ и больше.

Площадь петли QRS в горизонтальной плоскости. Представляет собой площадь проекции пространственной петли QRS на горизонтальную плоскость, образованную осями отведений X и Z. Вычисляется как сумма площадей треугольников, образованных двумя соседними, исходящими из начальной точки петли QRS моментными векторами. Измеряется в квадратных милливольтах (mB^2). При ГПЖ значение параметра увеличивается до $2,2 mB^2$ и больше.

Компонента X вектора полуплощади петли QRS (DHx). Вектор полуплощади петли QRS (DH) — это вектор, исходящий из начальной точки петли QRS, который делит петлю QRS на две равные по площади части. Компонента X вектора полуплощади петли QRS — это проекция DH на ось X. При ГПЖ значение параметра DHx уменьшается до 0,72 мВ и меньше.

Угол между интегральными векторами пространственных петель QRS и T. Параметр является угловой характеристикой, определяющей взаиморасположение в пространстве векторных петель T и QRS. Значение данного параметра имеет выраженную тенденцию к увеличению при развитии гипертрофии желудочков (больше 89 градусов).

Дэкартографические показатели

Индекс длительности активации правого желудочка ($IRVH$) вычислялся как соотношение длительности активации в правом полушарии сферы отображения и общей длительности активации, умноженное на модуль вектора, компоненты которого равны величинам зубцов Sx и Rz ортогональной ЭКГ. При ГПЖ значение параметра увеличивается до 200 у.е. и больше.

Пространственные компоненты Gx , Gy и Gz вектора ускорения реполяризации (направленного влево, вниз и вперед). Вектор ускорения реполяризации — это дэкартографический показатель, который представляет собой желудочковый градиент, нормированный на вольтаж комплекса QRS. Желудочковый градиент — это вектор, компонентами которого являются площади под кривой QRST в отведениях X, Y, и Z. Компоненты Gx , Gy и Gz вектора ускорения реполяризации — это проекции вектора ускорения реполяризации на оси X, Y и Z. При ГПЖ значение Gx уменьшается до 23 мс и меньше, Gy уменьшается до 12 мс и меньше, Gz уменьшается по модулю до -2 мс.

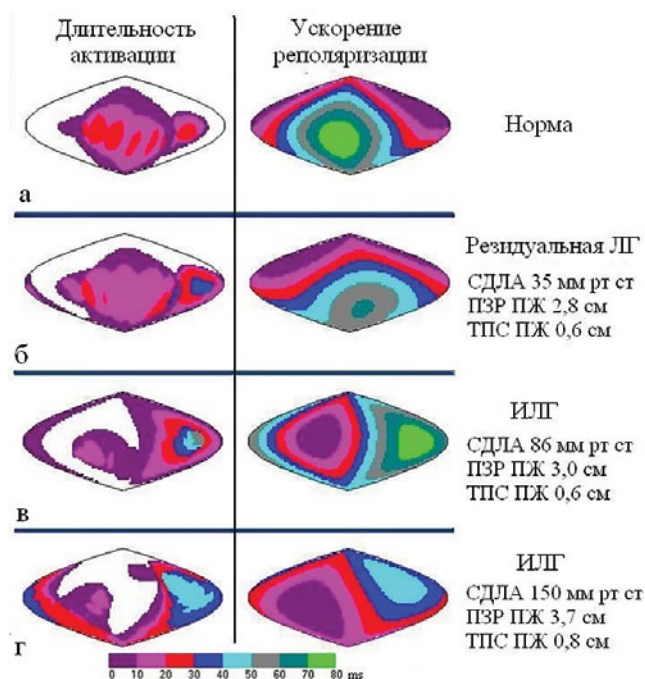


Рисунок 2.7. Дэкартограммы длительности активации и ускорения реполяризации в норме (а), при начальной (б), умеренной (в) и тяжелой (г) гипертрофии правого желудочка. В правой колонке приведены данные эхокардиографического исследования: систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), переднезадний размер правого желудочка (ПЗР ПЖ), толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ). ИЛГ — идиопатическая легочная гипертензия.

Увеличение правого предсердия

В норме деполяризация предсердий начинается в синусовом узле и распространяется радиально сначала на правое предсердие, а затем на левое. Поэтому начальные векторы петли Р, обусловленные возбуждением правого предсердия, направлены вниз, влево и вперед, а конечные векторы петли Р, обусловленные возбуждением левого предсердия, направлены вниз, влево и назад.

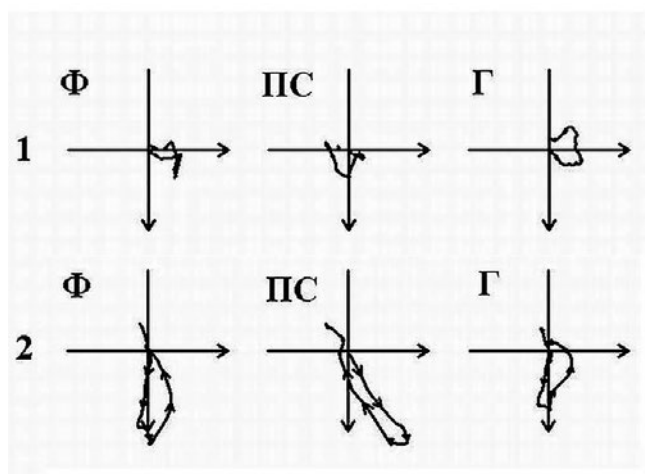


Рисунок 2.8. Петля Р во фронтальной (Ф), правой сагитальной (ПС) и горизонтальной (Г) плоскостях в норме (1) и при увеличении правого предсердия (2).

Таблица 2.2
Пороговые значения, чувствительность и специфичность наиболее информативных показателей ортогональной ЭКГ при диагностике ГПЖ у больных ЛГ

		IRVH	DHx	Gx	Gz
ЛГ — норма	Порог	> 203 у.е.	< 0,5 мВ	< 23 мс	> -2 мс
	Чувствительность	82	79	73	73
	Специфичность	95	95	95	95
Умеренная ЛГ — норма	Порог	> 150 у.е.	< 0,74 мВ	< 30 мс	> -11 мс
	Чувствительность	67	80	73	77
	Специфичность	80	80	80	80

При увеличении правого предсердия (рис. 2.8) основная часть петли Р в горизонтальной плоскости располагается спереди, петля записывается против часовой стрелки. Максимальный вектор петли Р направлен вперед. В правой сагиттальной плоскости петля Р расположена снизу и спереди, записывается по часовой стрелке. Во фронтальной плоскости петля Р узкая, расположена снизу, записывается против часовой стрелки или в форме восьмерки.

По данным НИИК имени А. Л. Мясникова, при использовании системы отведений МакФи-Парунгао для диагностики увеличения предсердий можно использовать пространственную площадь петли Р (SPхуz) больше 0,03 мВ², интегральный вектор петли Р (AP) больше 6,9 мВ×с, а также диаметр (наибольший размер) петли в плоскости наилучшего приближения Dp (мВ) больше 0,18 мВ.

2.4. Эффективность

При использовании методов современной статистики на представительных группах больных и здоровых лиц нами было показано, что перечисленные векторкардиографические и дэкартографические параметры по информативности превышают или не уступают показателям ЭКГ, используемым для диагностики ГПЖ. В табл. 2.2 представлены пороговые значения наиболее информативных показателей ортогональной ЭКГ, при которых достигается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности при диагностике ГПЖ.

При этом наш опыт свидетельствует, что в клинической практике наиболее полную диагностическую информацию из сигналов ортогональных отведений можно получить при объединении известных способов их анализа (ортогональная электрокардиография и векторкардиография) с новыми топографическими методами в единой диагностической системе. Одним из достоинств названного подхода является также то, что данные представляются в содержательно образной графической форме, удобной для визуальной оценки. Важное значение для вынесения диагностического заключения

по ортогональной ЭКГ имеет правильная электрофизиологическая и биофизическая трактовка анализируемых данных с учетом клинической информации о пациенте.

Клинический пример 1

На рис. 2.9 и 2.10 представлены электрокардиограмма, векторкардиограмма и дэкартограмма больной М., 35 лет, которая предъявляет жалобы на одышку при подъеме на четвертый этаж, перебои в работе сердца, слабость, периодические отеки голеней. На электрокардиограмме нормальное положение электрической оси сердца (ось QRS 20 градусов), зубец SV₅ 5 мм, суммарный показатель RV₁ + SV₅ 8 мм, зубец RaVR 4 мм, что соответствует нормальным значениям, однако в отведениях I, II, III регистрируются зубцы S больше 1 мм, что может быть либо вариантом нормы, либо признаком возможного увеличения правого желудочка. На векторкардиограмме в горизонтальной плоскости петля QRS смещена вперед, записывается против часовой стрелки. Во фронтальной плоскости петля QRS относительно узкая, записывается по часовой стрелке. Петля Т мала по амплитуде, широкой, почти округлой формы, направлена влево и вниз; DHx 0,45 мВ, что свидетельствует о ГПЖ. На дэкартограммах наблюдаются увеличение длительности активации до 40 мс в правых областях сферы, изменение направления ускорения реполяризации; IRVH 508 у.е., Gz 4 мс, что также свидетельствует о ГПЖ. Заключение: ВКГ- и ДЭКАРТО-признаки ГПЖ. При эхокардиографии ПЗР ПЖ 3,2 см, СДЛА 43 мм рт. ст. При катетеризации правых отделов сердца среднее давление в легочной артерии 38 мм рт. ст. После комплексного обследования больной был поставлен диагноз «идиопатическая легочная гипертензия».

Клинический пример 2

На рис. 2.11 и 2.12 представлены электрокардиограмма, векторкардиограмма и дэкартограмма больной Б., 29 лет, с недифференцированным заболеванием соединительной ткани, которая предъявляет жалобы на одышку, сердцебиения, слабость, боли в грудной клетке без

четкой связи с физической нагрузкой. На электрокардиограмме патологическое отклонение электрической оси сердца вправо (ось QRS 110 градусов); зубец SV_5 4 мм, суммарный показатель $RV_1 + SV_5$ 7 мм, зубец $RaVR$ 4 мм (что соответствует нормальным значениям), в отведении V_1 регистрируется QRS типа rR, что требует дифференциации варианта нормы (неполной блокады правой ножки пучка Гиса) либо RSR' типа гипертрофии правого желудочка. На векторкардиограмме петля QRS смещена назад и вправо, в горизонтальной плоскости более 20 % площади петли QRS располагается в правом заднем квадранте. Петля записывается против часовой стрелки; DHx 0,20 мВ, что свидетельствует о ГПЖ. На дэкартограммах наблюдаются увеличение длительности активации до 40 мс в правых областях сферы, изменение направления ускорения реполяризации; IRVN 957 у.е., Gz 9 мс, Gy 2 мс, что свидетельствует о тяжелой ГПЖ. Заключение: ВКГ- и ДЭКАРТО-признаки ГПЖ. При эхокардиографии ПЗР ПЖ 2,8 см, ТПС ПЖ 0,5 см, СДЛА 80 мм рт. ст.

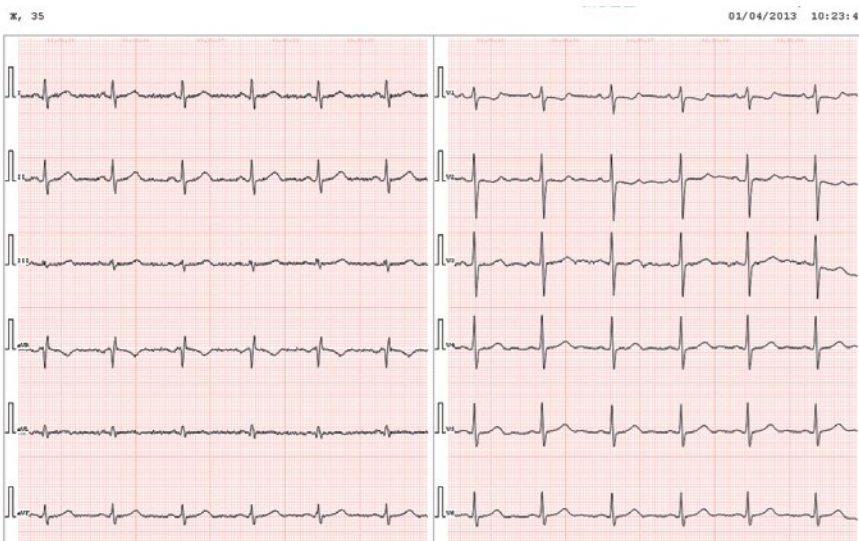


Рисунок 2.9. Электрокардиограмма больной М., 35 лет.

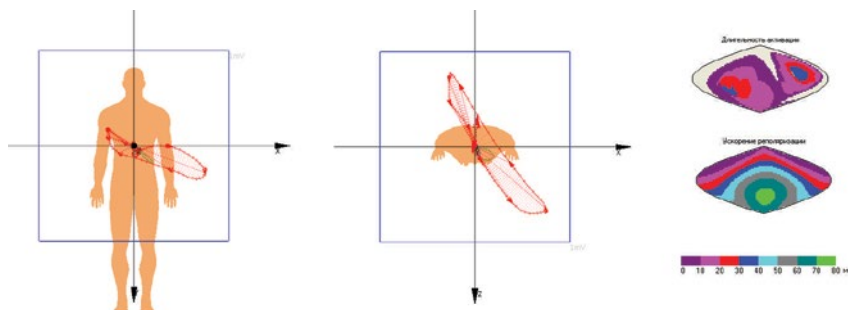


Рисунок 2.10. Векторкардиограмма и дэкартограмма больной М., 35 лет.

Алгоритм использования комплексного анализа ортогональных отведений ЭКГ для диагностики ГПЖ при обследовании больного с подозрением на легочную гипертензию

2.5. Подготовка специалиста

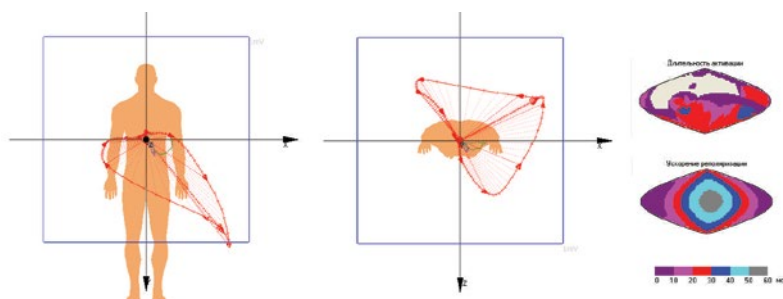
Анализ ЭКГ вообще и при легочной гипертензии, в частности, требует специальной подготовки.

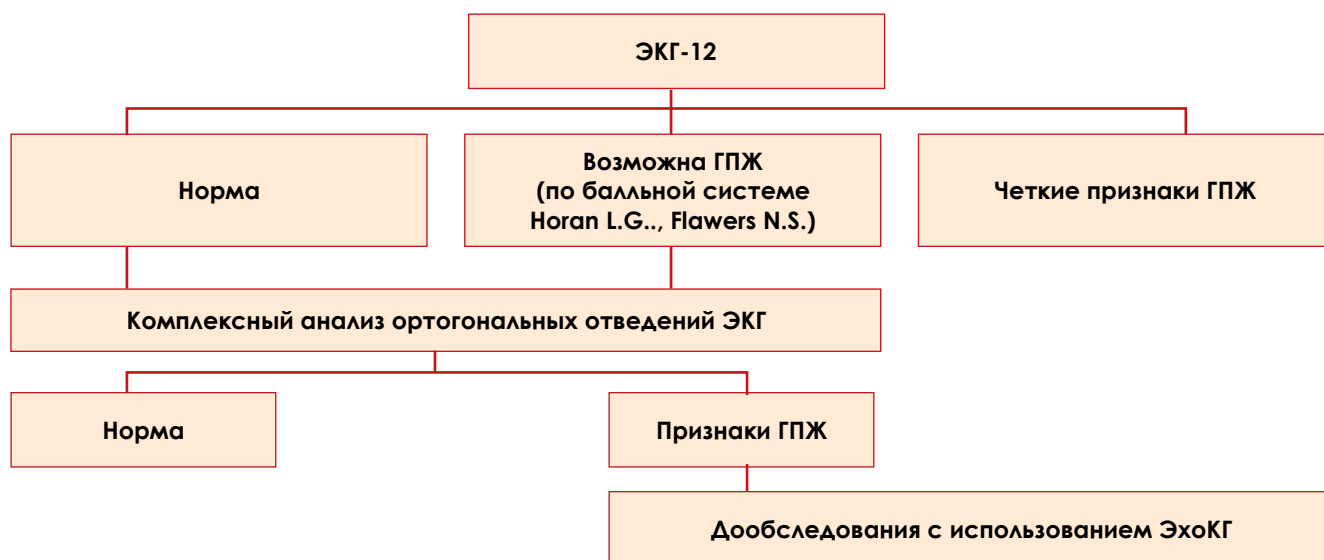
Исследование должно проводиться двумя участниками: съем ЭКГ осуществляется медицинской сестрой, обладающей сертификатом «медицинская сестра функциональной диагностики» и врачом, имеющим знания в области электрокардиологии и обладающим опытом работы в ЭКГ-диагностике, обладающим сертификатом «врач функциональной диагностики», который подтверждается раз в пять лет. Согласно приказу 210н

Рисунок 2.12. Векторкардиограмма и дэкартограмма больной Б., 29 лет.



Рисунок 2.11. Электрокардиограмма больной Б., 29 лет.





от 23.04.09 выпускники медицинских вузов по специальности «лечебное дело и педиатрия» после окончания ординатуры или интернатуры по терапии, общей врачебной практике, акушерству и гинекологии, анестезиологии и реанимации, хирургии, детской хирургии, педиатрии, неврологии, скорой медицинской помощи могут направляться на первичную подготовку по специальности «функциональная диагностика». Врачи, имеющие диплом по специальности «медицинская биофизика и медицинская кибернетика», после окончания интернатуры или ординатуры по специальности «рентгенология» могут пройти переобучение на врача функциональной диагностики.

Базовая подготовка врача функциональной диагностики включает в себя обучение в ординатуре или на четырехмесячных курсах профессиональной переподготовки, так называемое первичное обучение в учреждениях, имеющих лицензию государственного образца для проведения обучения по специальности «функциональная диагностика» в соответствии с утвержденной МЗ РФ программой профессиональной подготовки. Подтверждение сертификата врача функциональной диагностики проводится также на медицинских базах, имеющих государственную лицензию на обучение специалистов. Курс повторного обучения более короткий и включает 144 часа усовершенствования знаний и 144 часа сертификационного цикла, всего 288 часов. Возможны частично заочные формы обучения в случаях наличия соответствующих утвержденных МЗ РФ программ обучения в данном учреждении. Между первичным обучением и профессиональной переподготовкой возможно прохождение углубленной стажировки по различным методам функциональной диагностики, например, «электрокардиографическая диагностика гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией». Этот вид обучения не является строго обязательным, но для его прохождения необходимо наличие всех документов, подтверждающих специальность «врач функциональной диагностики». По окончании этого специального курса выдается документ о стажировке.

Приветствуется непрерывное образование по специальности «функциональная диагностика», которое может осуществляться при активной личной работе врача

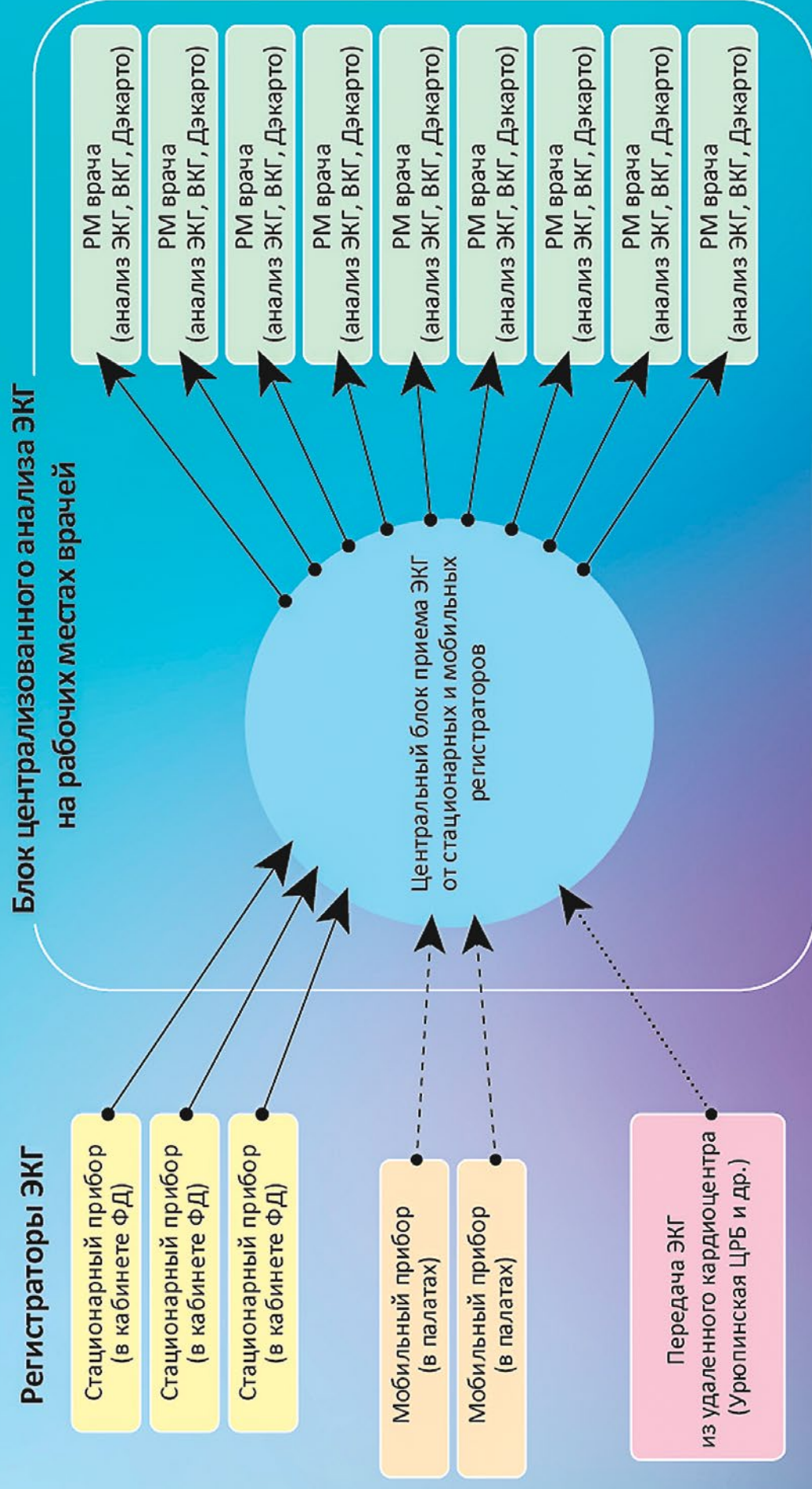
с соответствующей литературой, с участием врача в работе различных съездов и симпозиумов, посвященных последним научно-практическим достижениям в данной области науки. При отборе специалистов на переподготовку, особенно для лиц, не работавших определенное время по специальности, это непрерывное образование может учитываться по балльной системе при приеме на переподготовку. В этом курсе переподготовки, возможно, в дальнейшем будут учитываться часы участия врача в работе различных съездов и симпозиумов, посвященных данной специальности, при условии наличия сертификата, выданного участнику соответствующего мероприятия.

Рекомендуемая литература

1. Сахнова Т. А. Векторкардиография. В: Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Ю. Н. Беленкова, С. К. Тернового. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 225–260.
2. Титомир Л. И., Руткай-Недецкий И., Бахарова А. Комплексный анализ электрокардиограммы в ортогональных отведениях. — М.: Наука, 2001.
3. Де Луна А. Б. Руководство по клинической ЭКГ / пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. — 704 с.
4. Маколкин В. И. Векторкардиография. В: Болезни сердца и сосудов: рук. для врачей. — Т. 1 / под. ред. Е. И. Чазова. — М.: Медицина, 1992. — С. 280–291.
5. Блинова Е. В., Сахнова Т. А. Векторкардиография. В: Руководство по кардиологии. — Т. 2 / под ред. Е. И. Чазова. — М.: Практика, 2014. — С. 79–94, 721–727.
6. Рябыкина Г. В., Сахнова Т. А., Блинова Е. В. Электровекторкардиографическая диагностика. В: Легочная гипертензия / под. ред. И. Е. Чазовой и Т. В. Мартынюк. — М.: Практика, 2015, с. 85–118, 894–898.
7. Андреева Ю. А., Мартынюк Т. В., Атауллаханова Д. М., Лазуткина В. К., Коробкова И. З., Сахнова Т. А., Блинова Е. В., Данилов Н. М., Наконечников С. Н., Чазова И. Е. Клинический случай: применение селективного антагониста рецепторов эндотелина амбризентана при идиопатической легочной гипертензии // Системные гипертензии. — 2008. — № 1. — С. 57–60.
8. Юрасова Е. С., Сахнова Т. А., Чазова И. Е., Царева Н. А., Авдеев С. Н., Атьков О. Ю. Корригированная ортогональная векторкардиография в диагностике легочной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4. — № 6. — Ч. 1. — С. 38–44.
9. Comprehensive Electrocardiology / P. W. Macfarlane, A. van Oosterom, O. Pahlm, P. Kligfield, M. Janse, J. — Camm; Springer, 2010.



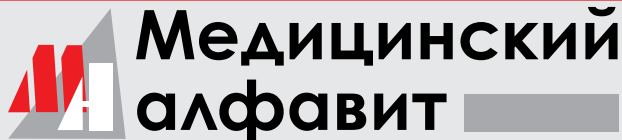
Система Easy ECG (АТЕС МЕДИКА, Россия) для дистанционной регистрации и централизованного анализа ЭКГ, установленная в РКНПК



Передача ЭКГ:

- непосредственно в блок центрального анализа (по проводной сети)
- - - дистанционно в пределах РКНПК (по сети WiFi)
- удаленно вне пределов РКНПК (по Интернету или по телефонной линии)

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2017 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит. Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Больница — все для ЛПУ» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Неотложная медицина» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная поликлиника» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2017 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию.
3. Отправить бланк-заказ и квитанцию (или их копии) по почте по адресу: 129344, Москва, ул. Верхоянская, д.18 к. 2; или по факсу: (495) 616-48-00, 221-76-48, или по e-mail: medalfavit@mail.ru



IX ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА – 2017»

Ежегодно проводится в рамках Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика»

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, зал №20

Дорогие друзья, специалисты в области функциональной диагностики и смежных специальностей!

Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики приглашает Вас на ежегодный IX Всероссийский научно-образовательный форум «Медицинская диагностика – 2017» и на IX Всероссийскую научно-практическую конференцию «Функциональная диагностика – 2017», которые состоятся 23–25 мая 2017 года в МВЦ «Крокус Экспо» в г. Москва.

Оргкомитет конференции «Функциональная диагностика – 2017»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ «ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА – 2017»

- Проблемы современной электрокардиологии
- Моно- и полифункциональное мониторирование в клинической практике
- Актуальные вопросы ультразвуковых исследований сердечно-сосудистой системы
- Современные подходы к исследованию функции внешнего дыхания
- Новые подходы и методы оценки структурно-функционального состояния сосудов
- Новые возможности и прогнозирование с помощью нейрофункциональных методов диагностики
- Медицина сна
- Функциональная диагностика в высокотехнологичной клинике
- Новые направления функциональной диагностики

Подробная информация на сайте конгресс-оператора «МЕДИ Экспо» www.mediexpo.ru

Заявка по учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для Непрерывного медицинского образования (НМО) установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ

По вопросам научной программы, тезисов и докладов
Зав. отделом кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
проф. **Геннадий Георгиевич Иванов**
E-mail: lvgen2004@mail.ru

Секретарь конференции
Фоменко Евгения Васильевна
Моб.: +7 (925) 357-94-43
E-mail: rasfd@yandex.ru

СТОИМОСТЬ УЧАСТИЯ

Регистрационный взнос (с 22.02.17 по 11.05.17 и на месте)	4500 руб.
Однодневное участие	2000 руб.
Аспиранты, ординаторы и интерны (без портфеля, с сертификатом без кредитов НМО)*	500 руб.
Председатели секций, докладчики	бесплатно
Студенты мед. университетов*	бесплатно

* Льготы аспирантам, ординаторам и студентам действуют при предъявлении соответствующего документа (студенческого, аспирантского удостоверения или справки).

СЕРМИОН®

НИЦЕРГОЛИН



Сермион – препарат для лечения нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией¹⁻⁷

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

СЕРМИОН® (НИЦЕРГОЛИН)¹⁻³

СЕРМИОН® (ницерголин): Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге, снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, проявляет альфа-1-адреноблокирующее действие, приводящее к улучшению кровотока. На фоне применения препарата увеличивается активность норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что способствует оптимизации когнитивных процессов. В результате длительной терапии ницерголином наблюдается стойкое улучшение когнитивных функций и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией. Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина в дозах до 60 мг – линейная, не меняется от возраста пациента.

ПОКАЗАНИЯ: Симптоматическая терапия когнитивных нарушений, в том числе деменции при хронических цереброваскулярных и органических поражениях головного мозга, сопровождающихся снижением памяти, концентрации внимания, мышления, активности, повышенной утомляемостью, эмоциональными расстройствами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: недавно перенесенный инфаркт миокарда, острое кровоотечение, выраженная брадикардия, нарушение ортостатической регуляции, повышенная чувствительность к ницерголину другим производным эрготамина или другим компонентам препарата, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, возраст до 18 лет, беременность, период грудного вскармливания.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ: таблетки 30 мг: внутрь, запивая небольшим объемом жидкости, не разжевывая. При сосудистой деменции Рекомендованная суточная доза составляет 30 – 60 мг в зависимости от тяжести симптомов и индивидуального ответа на лечение у пациента. Суточную дозу в 30 мг рекомендуется принимать за

завтраком. Больным с нарушением функции почек (сывороточный креатинин ≥ 2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах. На когнитивные нарушения препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Частые – ощущение дискомфорта в животе. Нечастые – психомоторное возбуждение, спутанность сознания, бессонница, сонливость, головокружение, головная боль, снижение артериального давления (АД), в основном после парентерального введения, «приливы» крови к коже лица, диарея, запор, тошнота, диспептические явления, кожный зуд, повышение концентрации мочевой кислоты в крови (этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии). Частота неизвестна – ощущение жара, кожные высыпания, аллергические реакции в виде кожного зуда и сыпи. Была отмечена связь развития фиброза (например, легочного, сердечного, клапанов сердца и ретроперитонеального) при применении алкалоидов спорыньи, обладающих агонистической активностью по отношению к 5HT_{2B} рецепторам серотонина. Симптомы эрготизма (включая тошноту, рвоту, диарею, боль в области живота и периферическую вазоконстрикцию) отмечались при приеме некоторых алкалоидов спорыньи и их производных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы: преходящее выраженное снижение АД. Специального лечения обычно не требуется, больному достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: в терапевтических дозах Сермион® при однократном или многократном применении ницерголина может отмечаться снижение систолического и в большей степени диастолического артериального давления у пациентов с нормальными показателями и с повышенным артериальным давлением.

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N011253/01-281212.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион® П N012181/01-061115.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сермион®, лиофилизат.
4. Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. European journal of neurology. 1999;6(3):313-22.
5. Asai S, et al. Nicergoline enhances glutamate re-uptake and protects against brain damage in rat global brain ischemia // Eur. J. Pharmacol. 1999. Vol. 383, № 3, P. 267–274.
6. Caraci F, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity // Brain Res. 2005. Vol. 1047, № 1. P. 30–37.
7. Mizuno T, et al. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes // Brain Res. 2005. Vol. 1066, № 1. P. 78–85.



ООО «Пфайзер»: 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С),
тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
www.pfizerprofi.ru