

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

# **ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

*Сборник научных трудов*

**Выпуск 3 (141)**

Луганск  
2017

**Главный редактор**  
д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая

**Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛГМУ ЛНР (протокол № 5 от 04.05.2017).**

**Каждая работа, представленная в сборнике, обязательно рецензируется независимыми экспертами - докторами наук, специалистами в соответствующей области медицины (биологии, иммунологии, генетики, экологии, биохимии, фармации, иммунофармакологии и др.).**

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о государственной регистрации КВ №10276 от 12.08.2005 г.

© ГУ ЛГМУ ЛНР, 2017

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL  
GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY**  
**Volume 141, № 3**

**Editor in Chief**  
prof. Ya.A. Sotskaya, M.D., Sci.D.

**The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of SAINT LUKA LSMU (proceeding № 5 from 04.05.2017).**

**Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).**

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

© SAINT LUKA LSMU, 2017

## Редакционная коллегия

д.мед.н., проф. **Е.Ю. Бибик** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **В.Н. Волошин** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Л.Н. Иванова** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Г.А. Игнатенко** (Донецк);  
д.мед.н., проф. **С.А. Кащенко** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **В.И. Коломиец** (Луганск);  
д.хим.н., проф. **С.Г. Кривоколыско** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **В.И. Лузин** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Т.В. Мироненко** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **И.В. Мухин** (Донецк);  
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовой** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Г.С. Рачкаускас** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Т.А. Сиротченко** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **В.В. Симрок** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцкая** (Луганск);  
д.мед.н., проф. **Т.П. Тананакина** (Луганск);  
д.биол.н., проф. **С.Н. Федченко** (Луганск)

## Editorial Board

prof. **E.Yu. Bibik**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **V.N. Voloshin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **L.M. Ivanova**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk);  
prof. **S.A. Kashchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **V.I. Kolomiets**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **S.G. Krivokolysko**, Chem.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **V.I. Luzin**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **T.V. Mironenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **I.V. Mukhin**, M.D., Sci.D. (Donetsk);  
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **G.S. Rachkauskas**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **T.A. Sirotchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **V.V. Simrok**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **Ya.A. Sotskaya**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **T.P. Tananakina**, M.D., Sci.D. (Lugansk);  
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

## СОДЕРЖАНИЕ

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <i>Введение</i> ..... | 6 |
|-----------------------|---|

### ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Победенная Г.П., Ярцева С.В. Состояние клеток крови у пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением</i> .....                                                                                                                           | 9  |
| <i>Саламех К.А., Соцкая Я.А. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллитом</i> .....                                                       | 17 |
| <i>Якимович С. Е., Соцкая Я. А. Динамика показателей системы фагоцитирующих макрофагов у больных хроническим вирусным гепатитом в на фоне хронического некалькулезного холецистита под влиянием комбинации препаратов ремаксол и гепатосан</i> ..... | 22 |

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

|                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Белая И.Е., Коломиец В.И. Метаболическая коррекция эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда, сочетанном со стеатозом печени</i> .....                                                                                     | 32 |
| <i>Липатникова А.С., Холина Е.А., Сидоренко Ю.В. Метаболическая терапия в кардиологии: за и против</i> .....                                                                                                                        | 41 |
| <i>Сидорова Н. С., Соцкая Я. А. Клинико-биохимические особенности у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких</i> ..                         | 49 |
| <i>Шаповалова И.А. Влияние метаболически активного препарата гепадифа на показатели адениловой системы у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения</i> ..... | 58 |

### ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Гордиенко Е.В., Брикман Е.Ю., Бирюкова О.А., Гусаковская О.В. Опыт улучшения исхода беременности при гипотиреозе</i> ..... | 73 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Дюбанов С. М., Выприцкая И.Л., Полякова В.Г., Клишина Л.С., Назина Е.В., Баранова В.В.</b> Первичный выход на инвалидность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.....                                                                                        | 79  |
| <b>Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Плахотников И.А.</b> Немедикаментозные причины резистентности и возможности их преодоления у больных неспецифическим язвенным колитом.....                                                                                            | 87  |
| <b>Кузовлева И. А., Соцкая Я. А.</b> Клиническая эффективность применения комбинации современных препаратов меглюмина акридонацетата и фенспирида в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций. | 95  |
| <b>Мироненко Т.В., Воскобойникова Е.В., Комаревцева Н.И.</b> Когнитивная дисфункция у пациентов с ретроцеребеллярными кистами и инфарктом мозжечка.....                                                                                                              | 105 |
| <b>Мироненко Т.В., Можаяева Н.Г., Винницкая О.А., Аминова Т.В., Бобрышева Г.Н.</b> Киста шишковидной железы, клинико-диагностические критерии. Анализ собственных клинических наблюдений.....                                                                        | 111 |
| <b>Мухин И.В., Гавриляк В.Г., Чеботарева Е.Н., Мильнер И.А., Щербаков К.С.</b> Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией.....                                                                                                                      | 120 |
| <b>Петруня О.М., Соловьева И.В., Логвинова И.Б., Хворостяная И.В., Коробчинская Е.П., Скокова А.А.</b> Наше наблюдение случая нетипичного токсического нейроретинита у подростка после приема энрегетиков.....                                                       | 128 |
| <b>Хабарова А.В., Соцкая Я.А.</b> Функциональные и морфологические показатели микроциркуляции у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне перенесенного инфекционного мононуклеоза.....                                                                        | 143 |
| <b>Холина Е.А., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н.</b> Инновационные технологии при изучении пропедевтики внутренней медицины.....                                                                                                                                         | 153 |
| <b>Хуссейн Ахмад Азаб, Девдера А.И.</b> Точность биопсии режущей иглой в сравнении с тонкоигольной аспирационной биопсией для диагностики опухолей слюнных желез.....                                                                                                | 156 |

**В В Е Д Е Н И Е**

Выпуск 3 (141) сборника за 2017 год содержит научные статьи сотрудников ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ.СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», Донецкого национального медицинского университета имени Максима Горького и учреждений здравоохранения Российской Федерации и Донбасса.

Сборник рассчитан на специалистов в области клинической иммунологии, медицинской генетики, клинической фармакологии, а также медиков и биологов различных специальностей, которых интересуют современные проблемы клинической и экологической иммунологии, общей биологии и генетики, фитотерапии, фармации.

*Редколлегия*

**ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ  
И КЛИНИЧЕСКАЯ  
ИММУНОЛОГИЯ И  
ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ**



## **СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

**Г.П. Победенная, С.В. Ярцева**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день относится к числу распространенных заболеваний, имеющих не только медицинское, но и социальное значение. По данным ВОЗ в настоящее время около 300 млн. мирового населения страдают БА. Распространенность БА в разных странах составляет от 3% до 15% населения, при этом отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и ее более тяжелому течению [1, 2]. Ожирение также является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современности. По данным ВОЗ распространенность ожирения рассматривается как пандемия: исследования отмечают наличие избыточной массы тела у 1,6 млрд. взрослого населения, в том числе более 500 млн. человек страдают ожирением. Среди стран Европы ожирением страдает от 15 до 25 % взрослого населения [3, 4]. По экспертным оценкам ВОЗ, к 2030 г. на планете будет проживать 2,2 млрд. людей с избыточным весом и 1,1 млрд. с ожирением [5].

Современные исследования заболеваемости БА у пациентов с различным уровнем повышения индекса массы тела (ИМТ) обнаружили прямую зависимость увеличения частоты развития БА по мере его возрастания [6]. В тоже время, было выявлено, что у больных БА встречаемость избыточной массы тела и ожирения вдвое выше, чем среднепопуляционная [7]. У пациентов с коморбидностью БА и ожирения остается достаточно низким показатель достижения астма-контроля [8]. В GINA 2013 года ожирение наряду с генетическими факторами и полом пациента обозначено как один из главных факторов риска развития БА и ухудшения контроля заболевания.

Ключевым звеном, связывающим развитие БА и ожирения, является развитие системного субклинического воспаления. Отмече-

но, что при чрезмерном по интенсивности или продолжительности воспалительном ответе теряется его физиологическая функция, что ведет к активации ряда систем организма, в частности, цитокиновых механизмов с дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов, депо которых и является жировая ткань [3].

При изучении отдельных звеньев патогенеза БА важная роль отводится клеткам крови, изменению их структуры и функции в ответ на развивающийся воспалительный процесс, что имеет значение в его реализации и развитии осложнений. Пусковым механизмом гемореологических нарушений при наличии воспаления и прогрессирующей гипоксии отводится развитию анти-прооксидантного дисбаланса. Продукты перекисного окисления липидов, вызывая нарушение электрической стабильности эндотелиоцитов и форменных элементов крови, повышают адгезивную и агрегационную способность последних. Возникшие изменения архитектоники мембран эритроцитов приводят к тому, что мембрана теряет способность к деформации, что приводит к нарушениям взаимодействия эритроцитов с капиллярной стенкой и транспорта кислорода [9], микрореологическим изменениям при бронхообструктивных заболеваниях [10]. В настоящее время имеются данные об участии тромбоцитов в аллергическом воспалении. Так, интерлейкины при иммунном ответе стимулируют мегакариоцитарный росток, повышая продукцию кровяных пластинок и их агрегационное состояние. В свою очередь, гранулы тромбоцитов содержат активные вещества, способные усиливать воспалительный процесс. Тем самым они являются активными участниками поддержания воспалительного процесса в организме [11]. В свою очередь, по данным различных исследований, люди, страдающие ожирением, главным образом абдоминального типа, имеют более высокие уровни ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена, VII, VIII плазменных коагуляционных факторов, фактора фон Виллебранда по сравнению с среднепопуляционными [12]. Увеличение микровязкости мембраны эритроцитов в поверхностных слоях и изменение структуры мембраносвязанных белков были установлены у женщин с ожирением [13]. В исследованиях у лиц с абдоминальным ожирением регистрировалось повышение степени изменения citoархитектоники эритроцитов при избыточной их способности к агрегации [14]. Аналогичные данные были получены у пациентов

с бронхообструктивными заболеваниями [10]. Таким образом, наличие сопутствующего ожирения с высвобождением адипокинов, интерлейкинов может усугубить изменения структуры и функции основных клеток, определяющих микрогемореологию, обеспечив усиление системного воспаления и повышение степени тяжести БА, а также ускорить развитие осложнений заболевания.

**Цель исследования:** изучить состояние клеток крови – эритроцитов и тромбоцитов у больных БА, сочетанной с ожирением.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 67 пациентов в период стационарного лечения с обострением персистирующей БА средней степени тяжести и тяжелой БА (21 мужчина и 36 женщин в возрасте  $39,3 \pm 4,2$  лет), из числа которых были сформированы две группы. Пациенты 1-й группы (32 человека) были с нормальной массой тела, у пациентов 2-й группы (35 человек) наряду с БА было диагностировано ожирение. Длительность заболевания БА составила от 12 до 27 лет. Диагноз БА и объем терапии устанавливали в соответствии с существующими рекомендациями. Для диагностики ожирения всем пациентам была проведена антропометрия с вычислением ИМТ, измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ) для косвенной оценки массы внутриабдоминальной жировой ткани.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические и инструментальные исследования, определялось гематокритное число, величина среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV- mean corpuscular volume) и сорбционная способность эритроцитов (ССЭ). В периферической крови определялось содержание тромбоцитов и тромбоцитарные индексы, а именно MPV (mean platelet volume) – средний объем тромбоцитов, PDW (platelet size distribution width) – ширина распределение тромбоцитов по объему и P-LCR (platelet large cell ratio) – отношение количества крупных тромбоцитов к общему количеству тромбоцитов (коэффициент больших тромбоцитов). Изучали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием стандарта АДФ (аденозин-5-дифосфатдинатриевая соль, «Ренам») в концентрации 2,5 и 5 мкмоль на лазерном агрегометре НПФ БИОЛА 230-ЛА. Состояние агрегации тромбоцитов оценивалось на основе анализа показателей кривой светопропускания и кривой среднего радиуса агрегатов. Определялись СРАсп – показатель спонтанной

агрегации, СРАадф – показатель АДФ-индуцированной агрегации, СРМНсп – максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации, СРМНадф – максимальный наклон кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации, СРt – время максимальной агрегации по кривой среднего радиуса, СРДА – степень дезагрегации. Степень агрегации определяется как максимальный прирост светопропускания после добавления индуктора и измеряется в процентах (СПсп, % – степень спонтанной агрегации по кривой светопропускания, СПадф, % – степень АДФ-индуцированной агрегации по кривой светопропускания). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц такого же возраста и пола.

### Полученные результаты и их обсуждение

При проведении обследования у пациентов 1-й группы ИМТ, в среднем, составил  $23,8 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>, что превышало значения контрольной группы на 6% ( $p < 0,001$ ). Существенной разницы в ОТ у пациентов 1-й группы в сравнении с практически здоровыми лицами не определялось, однако, ОБ у них достигал  $102,1 \pm 3,0$  см и был достоверно меньше, чем у здоровых на 10,4%. Это привело к увеличению показателя ОТ/ОБ пациентов 1-й группы на 6% ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы. Несмотря на то, что ИМТ пациентов 1-й группы оставался в пределах общепринятой нормы, у них была отмечена тенденция к увеличению массы тела по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов 2-й группы показатель ИМТ составил  $32,3 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>, что было достоверно выше ( $p < 0,001$ ) показателей в I группе. Величина ОТ пациентов 2-й группы равнялась  $100,1 \pm 2,5$  см и была на 27,9 % выше показателя ОТ в 1-й группе. ОБ у пациентов 2-й группы составлял  $116,0 \pm 3,1$  см, и, в среднем, на 14,9 % превысил аналогичный в 1-й группе. При этом показатель ОТ/ОБ пациентов БА, сочетанной с ожирением на 16% ( $p < 0,001$ ) превышал аналогичный у пациентов с БА.

С учетом рассчитанного ИМТ 21 пациент (60%) 2-й группы имел ожирение 1 степени и 14 (40%) 2 степени. Абдоминальный тип ожирения был установлен у 96% пациентов, что характеризовалось увеличением соотношения ОТ/ОБ  $> 0,85$  у женщин и  $> 1$  у мужчин.

У пациентов обеих групп было констатировано увеличение показателя MCV: его величина у пациентов 1-й группы составила ( $89,0 \pm 2,45$ ) fl и 2-й группы – ( $92,3 \pm 3,58$ ) fl, что превышало показатель здоровых лиц ( $86,20 \pm 4,8$ ) fl, ( $p < 0,05$ ) соответственно на 3,4% и 7,1%. Наряду с увеличением MCV у пациентов 2-й группы отме-

чалось усиление сорбционной ССЭ. Величина данного показателя у всех обследованных превышала аналогичные практически здоровых лиц -  $29,6 \pm 1,2$  %. Так, у пациентов 1-й группы ССЭ была в 1,2 раза выше, чем референтная норма, и составила  $36,2 \pm 1,7\%$ , а во 2-й группе, соответственно в 1,3 раза ( $39,7 \pm 1,5\%$ ). Увеличение МСV и изменения в функции мембран эритроцитов, которые отражает повышение их сорбционной способности, потенциально снижает деформируемость эритроцитов при их движении по микрососудам, вызывая нарушения микрогемореологии, на что указывалось в других исследованиях состояния красных кровяных клеток при БА [15]. Можно отметить, что нарастание ССЭ у пациентов с сочетанием БА и ожирения свидетельствует о возможном увеличении способности эритроцитов к сладж-феномену в микроциркуляторном русле.

Показатель гематокрита у пациентов обеих групп существенно не отличался от такового у практически здоровых лиц и составил в 1-й и 2-й группах, соответственно,  $0,46 \pm 0,05$  у.е. и  $0,47 \pm 0,04$  у.е. (у практически здоровых лиц  $0,44 \pm 0,07$  у.е.). Количество тромбоцитов в периферической крови в обеих исследуемых группах также было близко к значениям контрольной группы -  $(211 \pm 21) \times 10^9 / \text{л}$  и  $(214 \pm 24) \times 10^9 / \text{л}$  при таковом у практически здоровых лиц -  $(207 \pm 18) \times 10^9 / \text{л}$ . Однако, отмечалась тенденция к увеличению значения MPV: в 1-й группе этот показатель составил  $9,76 \pm 0,61$  fl, что на 12,9 % превысило условную норму ( $8,64 \pm 0,38$ ) fl. Во 2-й группе MPV достиг  $(10,89 \pm 0,57)$  fl и был больше, чем у здоровых лиц, на 24,9 % ( $p < 0,05$ ) и превышал аналогичный показатель лиц 1-й группы в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ).

Значение PDW составило в 1-й группе ( $12,61 \pm 0,47$ ) fl, во 2-й группе - ( $13,55 \pm 0,81$ ) fl, что превышало показатель у здоровых лиц ( $10,88 \pm 0,62$  fl), в 1,2 и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно. Показатель P-LCR у пациентов 1-й группы составил  $29,3 \pm 4,6\%$  и превысил в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) условную норму ( $23,1 \pm 3,1\%$ ), 2-й группы -  $33,7 \pm 4,3\%$ , что было выше нормы в 1,5 раза и в 1,1 раза - показателей 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных БА отмечалось увеличение объема тромбоцитов по сравнению с практически здоровыми лицами, и еще более значимое - у больных БА, сочетанной с ожирением.

Показатель спонтанной агрегации (CPAсп) у пациентов 1-й группы составлял ( $3,5 \pm 0,4$ ) усл. ед., превышал референтную норму ( $1,2 \pm 0,6$  усл. ед.) в 2,9 раза ( $p < 0,01$ ). У лиц 2-й группы CPAсп равнялся  $4,5 \pm 1,1$  усл. ед., что было 3,8 раза выше нормы и в 1,3 раза - выше, чем в 1-й группе.

Величина показателя АДФ-индуцированной агрегации (СРАадф) у больных 1-й группы составляла  $(48,9 \pm 5,5)$  усл. ед. и была меньше таковой чем во 2-й  $(75,3 \pm 5,8)$  усл. ед. – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) при должных значениях  $(35,0 \pm 6,2)$  усл. ед. Максимальный наклон кривой среднего радиуса спонтанной агрегации (СРМНсп) у пациентов 1-й группы составил  $(0,27 \pm 0,04)$  ед./мин. и был достоверно ниже аналогичного у пациентов 2-й группы  $(1,8 \pm 0,6)$  ед./мин., в среднем, в 6,7 раз ( $p < 0,001$ ) при референтной норме  $(0,3 \pm 0,1)$  ед./мин. Уровень максимального наклона кривой среднего радиуса АДФ-индуцированной агрегации (СРМНадф) достигал в 1 группе значений  $(12,9 \pm 2,5)$  ед./мин при норме  $(14,3 \pm 1,5)$  ед./мин, но был ниже такового у пациентов 2 группы  $(26,6 \pm 3,4)$  ед./мин.) в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ). Значения времени максимальной агрегации по кривой среднего радиуса (СРt) у пациентов 1 группы составил  $(72,6 \pm 6,1)$  с, что было достоверно меньше соответствующего времени у пациентов 2 группы  $(87,2 \pm 7,3)$  с – в 1,2 раза, при значении у практически здоровых лиц  $(67,4 \pm 3,5)$  с. Степень дезагрегации (СРДА) у пациентов в период обострения БА 1 группы была достоверно снижена – до  $(32,8 \pm 2,4)$  %, но выше, чем ее значения у пациентов с БА, сочетанной с ожирением, –  $(26,8 \pm 2,7)$  % – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) при должных значениях  $(38,4 \pm 2,3)$  %.

Более выраженное увеличение показателей спонтанной и АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов у больных с сочетанием БА и ожирения, по сравнению с аналогичными у практически здоровых лиц и у пациентов с БА, возможно обусловлено дополнительным негативным воздействием наличия ожирения. Показатель MPV у больных 2-й группы позитивно коррелировал с показателем СПсп ( $r = +0,435$ ,  $p < 0,05$ ), у пациентов 1-й группы эта корреляционная зависимость была слабее ( $r = +0,379$ ,  $p < 0,05$ ). У практически здоровых лиц между MPV также образовывал слабую корреляционную связь ( $r = +0,302$ ,  $p < 0,05$ ).

Увеличение тромбоцитарных индексов, повышение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегационной способности тромбоцитов, наличие корреляционных связей между этими показателями свидетельствует об изменении структурно-функциональных способностей тромбоцитов, и повышении агрегационной способности тромбоцитов с увеличением их размера, а также о формировании предпосылок к развитию синдрома гиперагрегации у пациентов с сочетанием БА и ожирения. Данные изменения структуры и функции тромбоцитов у больных БА, сочетанной с ожирением, потенциально может быть

фактором риска формирования нарушений в микроциркуляторном русле в виде сладж-феномена эритроцитов и микротромбоза.

### Выводы

1. Обострение БА сопровождалось увеличением MCV и ССЭ эритроцитов, нарастанием MPV, PDW и P-LCR тромбоцитов, наиболее значимым у пациентов с сочетанием БА и ожирения.

2. У больных с БА, сочетанной с ожирением, отмечалось наиболее выраженное увеличение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами с БА без ожирения.

3. Наличие и направленность корреляционных связей между показателями размера тромбоцитов и их агрегационной способностью у больных с сочетанием БА и ожирения указывает на усиление агрегационной способности тромбоцитов с увеличением их размера.

3. Изменения структуры и функции эритроцитов и тромбоцитов у пациентов с БА, сочетанной с ожирением, могут быть фактором риска формирования нарушений в микроциркуляторном русле.

Перспективными направлениями дальнейших исследований является поиск путей коррекции выявленных нарушений.

### Литература

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016*
2. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы.* – Москва, 2016.
3. *Самородская И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения / И.В. Самородская.* – Санкт-Петербург, СпецЛит, 2016. – 103 с.
4. *Yanovski, S.Z. Obesity / S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski // N. Engl. J. Med.* -2002. – Vol. 346 (8). – P. 591–602.
5. *World Health Organization: Fact Sheet No.311 (May 2012).* [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/)
6. *Beuther D. A. Overweight, Obesity, and Incident Asthma: A Metaanalysis of Prospective Epidemiologic Studies / D. A. Beuther, E.R. Sutherland // Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P.661-666.
7. *The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema / S. Guerra, D.L. Sherrill, A.Bobadilla et al. // Chest.* – 2002. – Vol. 122. – 1256–1263.
8. *Огородова Л.М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л.М. Огородова, Е.С. Куликов, Е.Л. Тимошина // Терапевтический архив.* – 2007. – № 10. – С.32-35.
9. *Рязанцева, Н. В. Типовые нарушения молекулярной организации мембраны эритроцита при соматической и психической патологии / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий // Успехи физиол. наук.* – 2004. – № 1. – С. 53-65.

10. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце / В.К.Гаврисюк, А.И.Ячник. – Киев: Здоров'я. 1997. – 96 с.

11. Претромботическое состояние. Тромбоз и его профилактика / В.П. Балуда, М.В. Балуда, А.П.Голдбергер и др.; ред. В.П. Балуда. - М: Зеркало-М, 1999. – 297 с.

12. Skurk T. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 / T. Skurk, H. Hauner // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. - Vol. 28(11). – P. 1357-1364.

13. Потемкин В.В. Метаболические показатели и структура мембран эритроцитов при ожирении и метаболическом синдроме у женщин / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая, А.Г. Максина // *Рос.мед. ж.* – 2006. – № 1. – С. 35–38.

14. Мальцева Т.С. Цитоархитектоника и агрегация эритроцитов при абдоминальном ожирении 1 степени в первом зрелом возрасте / Т.С. Мальцева // *Современные проблемы науки и образования.* – 2013. – № 6.

15. Типовые изменения эритроцитов при хроническом воспалении / Е.А. Степовая, В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева и др. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2004. – Т. 137. - №1. - С. 66-70.

#### Резюме

**Победенная Г.П., Ярцева С.В.** Состояние клеток крови у пациентов с бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением.

У 67 пациентов бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести контролируемого течения с нормальной массой тела и бронхиальной астмой, сочетанной с ожирением проанализировано состояние клеток крови – эритроцитов и тромбоцитов. Обострение БА у больных обеих групп сопровождалось увеличением MCV и ССЭ эритроцитов, нарастанием MPV, PDW и P-LCR тромбоцитов, наиболее значимым у пациентов с сочетанием БА и ожирения. Было отмечено, что у больных с БА, сочетанной с ожирением, регистрировалось наиболее выраженное увеличение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами с БА без ожирения. Зарегистрированные изменения структуры и функции эритроцитов и тромбоцитов у пациентов с БА, сочетанной с ожирением, могут быть фактором риска формирования нарушений в микроциркуляторном русле.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, эритроциты, тромбоциты

#### Summary

**Pobedennaya G.P., Yartseva S.V.** *The state of blood cells in patients with bronchial asthma, combined with obesity.*

In 67 patients with bronchial asthma of mild and moderate severity of a controlled course with normal body weight and bronchial asthma, combined with obesity, the blood cells - erythrocytes and platelets was analyzed. Exacerbation of asthma in patients of both groups was accompanied by an increase of MCV and ESC of erythrocytes, an increase of MPV, PDW and P-LCR platelets, the most significant in patients with a combination of asthma and obesity. It was noted that in patients with asthma, associated with obesity, the most pronounced increase in spontaneous and ADP-induced platelet aggregation was recorded compared with patients with asthma without obesity. Registered changes in the structure and function of erythrocytes and platelets in patients with asthma, associated with obesity, may be a risk factor for the formation of disturbances in the microcirculatory system.

**Key words:** bronchial asthma, obesity, erythrocytes, platelets

**Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова**

**УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ  
КОМПЛЕКСОВ И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ОСТРЫМ  
ТОНЗИЛЛИТОМ**

**К.А. Саламех, Я.А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сочетанной с острым тонзиллитом (ОТ) определяется не только высокой заболеваемостью населения данной патологией, но и потерей трудоспособности у лиц молодого наиболее трудоспособного возраста, что приводит к экономическому ущербу [2, 5]. Учитывая значительную распространенность ХОБЛ в сочетании с ОТ, а также затяжной характер течения, недостаточную эффективность существующих методов лечения указанных патологических состояний, весьма актуальным является углубленное изучение патогенеза ХОБЛ в сочетании с ОТ. В этом плане наше внимание привлекло возможное значение иммунных нарушений при данной коморбидной патологии, в частности сдвиги со стороны количественных показателей циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и их молекулярного состава, поскольку при хронической патологии различного генеза данные тесты очень значительными [10].

**Целью работы** было изучение содержания ЦИК и их молекулярного состава у больных ХОБЛ в сочетании с ОТ в динамике общепринятого лечения.

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 62 пациента с ХОБЛ в сочетании с ОТ, в возрасте от 18 до 58 лет. Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, а именно определения концентрации ЦИК в сыворотке крови методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 Да [9].

Молекулярный состав ЦИК с выделением фракций крупно (> 19S), средне- (11S-19S) и мелкомолекулярных (<11S) иммунных комплексов (ИК) определяли путем дифференцированной преципитации в 2,0%, 3,5% и 6% растворах ПЭГ [10]. Учитывали, что по уровню ЦИК, особенно наиболее патогенных (среднемолекулярной и мелкомолекулярной) их фракций, можно судить о выраженности синдрома иммунотоксикоза.

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600+ с помощью дисперсионного анализа с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1 / prof и Statistic [7].

### Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологического обследования гуморального звена иммунитета было установлено, что на момент начала лечения больных ХОБЛ в сочетании с ОТ, имели место сдвиги изученных иммунологических показателей (табл.).

*Таблица*

**Уровень ЦИК и их молекулярный состав у больных ХОБЛ в сочетании с ОТ в динамике лечения (M±m)**

| Иммунологические показатели | Норма     | Периоды обследования |               | P           |
|-----------------------------|-----------|----------------------|---------------|-------------|
|                             |           | до начала лечения    | после лечения |             |
| ЦИК, г/л                    | 1,88±0,03 | 3,12±0,12***         | 2,44±0,09*    | <0,05       |
| (>19S),<br>%                | 44,5±2,3  | 32,4±2,0*            | 36,9±1,6*     | <0,05       |
|                             | г/л       | 0,84±0,04            | 1,01±0,06*    | 0,9±0,04    |
| (11S-19S),<br>%             | 30,5±2,0  | 40,1±2,1**           | 36,5±1,6*     | <0,05       |
|                             | г/л       | 0,57±0,04            | 1,25±0,06***  | 0,89±0,04*  |
| (<11S),<br>%                | 25,0±1,6  | 27,5±1,7**           | 26,6±1,4*     | <0,05       |
|                             | г/л       | 0,47±0,03            | 0,86±0,05***  | 0,65±0,03** |

**Примечание:** вероятность разницы относительно нормы\* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; столбец P – вероятность разницы между значениями показателей до лечения и после лечения.

Они характеризовались прежде всего существенным ростом общего уровня ЦИК в среднем в 1,66 раза относительно нормы (1,88±0,03 г / л; P <0,001). Это повышение происходило преимущественно за счет наиболее патогенных фракций: среднемолекуляр-

ной (11S-19S) и мелкомолекулярной (<11S). Так, содержание среднемалекулярной фракции (11S-19S) в сыворотке крови больных ХОБЛ в сочетании с ОТ, был выше в 2,2 раза относительно нормы ( $0,57 \pm 0,04$  г / л;  $P < 0,001$ ) и составлял ( $1,25 \pm 0,06$ ) г / л. Относительно концентрации мелкомолекулярных ЦИК, то она была повышена в среднем в 1,83 раза ( $0,47 \pm 0,03$  г / л;  $P < 0,001$ ) и достигала ( $0,86 \pm 0,05$ ) г / л. В то же время абсолютная концентрация крупномолекулярных ЦИК (>19S) у большинства обследованных больных незначительно превышала верхнюю границу нормы ( $0,84 \pm 0,04$  г / л;  $P < 0,05$ ) и была равна ( $1,01 \pm 0,06$ ) г / л, но относительное количество этой фракции ЦИК уменьшалось в среднем в 1,37 раза по сравнению с нормальным показателем ( $44,5 \pm 2,3\%$ ;  $P < 0,05$ ).

Следовательно, у обследованных больных ХОБЛ в сочетании с ОТ, до начала проведения терапии отмечено повышение ЦИК в сыворотке крови за счет существенного увеличения концентрации средне- и мелкомолекулярной фракций ЦИК, что свидетельствует о наличии выраженного синдрома иммунотоксикоза.

После завершения лечения больных ХОБЛ в сочетании с ОТ с применением общепринятой терапии, несмотря на некоторую положительную тенденцию, не произошло полное восстановление показателей ЦИК до нормальных значений (табл.). Действительно, общий уровень ЦИК сохранялся в 1,3 раза выше нормы ( $2,44 \pm 0,09$  г / л;  $P < 0,05$ ) и также имел место дисбаланс молекулярных фракций ЦИК. Отметим, что осталось значительно повышенным содержание среднемалекулярной фракции (11S-19S), и было в 1,56 раза выше нормального показателя ( $0,89 \pm 0,04$  г / л;  $p < 0,05$ ) и уровень мелкомолекулярных ЦИК тоже превышал показатель нормы в 1,38 раза ( $0,65 \pm 0,03$ ;  $P < 0,05$ ). Концентрация крупномолекулярных ИК у большинства пациентов, получавших общепринятую терапию, оставалась на верхней границе нормы ( $0,9 \pm 0,04$  г / л;  $P > 0,05$ ).

Исходя из полученных данных, можно считать, что применение только общепринятых средств в лечении больных ХОБЛ в сочетании с ОТ, имеет невысокую клиническую эффективность и не направлено на преодоление патогенетических сдвигов в иммунном гомеостазе этих пациентов. Поэтому в дальнейших работах, мы считаем целесообразным изучить возможность включения в комплексной терапии пациентов с этой коморбидной патологией лекарственных средств, которые бы обладали одновременно иммуномодулирующим действием.

## Выводы

1. У большинства обследованных больных ХОБЛ, сочетанной с ОТ, отмечаются нарушения со стороны показателей ЦИК и их молекулярного состава, а именно увеличение уровня ЦИК в 1,66 раза, что происходило в основном за счет наиболее патогенных среднемoleкулярных (11S-19S) и мелкомoleкулярных (<11S) фракций иммунных комплексов.

2. Применение только общепринятых средств терапии больных ХОБЛ, сочетанной с ОТ, имеет низкую эффективность с точки зрения коррекции иммунотоксикоза, поскольку не обеспечивает нормализацию уровня ЦИК и их молекулярного состава.

3. Исходя из полученных нами данных, перспективой дальнейших исследований является изучение эффективности иммуномодулирующих препаратов, направленных на восстановление иммунологического гомеостаза, в частности на нормализацию уровня ЦИК и их молекулярного состава у обследованных больных с коморбидной патологией в виде ХОБЛ, сочетанной с ОТ.

## Литература

1. Антипенко В.В. Консервативное и хирургическое лечение хронического неспецифического тонзиллита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / В. В. Антипенко. – СПб., 2009. – 20 с.

2. Баранов А.А., Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Ряпис Л.А. (2013 год). Стрептококки и пневмококки. Ростов-на-Дону, «Феникс», 301стр.

3. Белов Б.С. Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита – основа первичной профилактики / Б.С. Белов // Здоров'я України. – 2011. – № 3(18).

4. Брико Н.И. Стрептококковые инфекции в начале XXI века: состояние проблемы и перспективы контроля: материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инф. бол. (Москва, 29 – 31 марта 2010 г.). Инфекционные болезни. – 2010. – № 8 – С. 47.

5. Галченко М.Т. Ангины / М.Т. Галченко, М.В. Субботина. – Иркутск, ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет 2009. – 60 с.

6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 100 с., ил.

7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Моршон, 2000. – 320 с.

8. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Клинические рекомендации. – М: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013 – 41с.

9. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, В.Е. Рычнев // Лабораторное дело. – 1986. – № 3. – С. 159 – 161.

10. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, П.К. Бойченко // Врачебное дело. – 1990. – № 6. – С. 116 – 118.

11. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N. (2009). Implications of bacterial biofilms in tonsillary pathology. *Braz. J. Infect. Dis.*, 13 (3), 232-235.

### Резюме

Саламех К.А., Соцкая Я.А. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллитом.

У больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с острым тонзиллитом, до начала лечения отмечается повышение в сыворотке крови уровня циркулирующих иммунных комплексов и дисбаланс их молекулярного состава. При применении общепринятой терапии, несмотря на некоторую позитивную динамику, нормализации изученных показателей не происходит, что свидетельствует о сохранении нарушений иммунологического гомеостаза и целесообразности применения препаратов с иммуномодулирующими свойствами.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, острый тонзиллит, циркулирующие иммунные комплексы.

### Summary

Salameh K.A., Sotskaya Ya.A. The level of circulating immune complexes and their molecular composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease, combined with acute tonsillitis.

In patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with acute tonsillitis, an increase in serum level of circulating immune complexes and an imbalance in their molecular composition are noted before the start of treatment. With the use of conventional therapy, despite some positive dynamics, normalization of the studied parameters does not occur, which indicates the preservation of immunological homeostasis and the appropriateness of using drugs with immunomodulating properties.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, acute tonsillitis, circulating immune complexes.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Г.П. Победенная*

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ  
ФАГОЦИТИРУЮЩИХ МАКРОФАГОВ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В НА ФОНЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА  
ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ  
РЕМАКСОЛ И ГЕПАТОСАН**

**С. Е. Якимович, Я. А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

Вирус гепатита В (HCV) остается одной из весомых причин развития хронических заболеваний печени, в частности – хронического вирусного гепатита В (ХВГС) [2, 9]. Согласно оценкам экспертов ВОЗ, 257 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита В. Приблизительно, 686 000 человек умирают ежегодно от инфекции гепатита В, включая цирроз и рак печени в результате хронической инфекции гепатита В. Такое распространение хронической патологии печени обусловлено, прежде всего, широким спектром социальных условий жизни населения, способствующих реализации путей передачи инфекции, а также малым охватом населения нашего региона вакцинацией против HBV (на данный момент мы имеем прослойку населения, рожденных до внедрения вакцины против HBV-инфекции) [4].

На современном этапе ведущей патологией, сочетающейся с хронической патологией печени, является хронический некалькулезный холецистит (ХНХ). Согласно статистическим данным количество ХНХ существенно увеличилось и сохраняется тенденция к дальнейшему прогрессированию данной патологии желчевыводящих путей [7].

Вирусное поражение печени вызывает нарушения метаболических процессов, детоксикации, иммунного ответа, реализующиеся посредством химических и иммунологических механизмов. По нашим предыдущим исследованиям было установлено, что в патогенетическом плане особенности клиники и течения такой со-

четанной патологии гепатобилиарной системы можно связать с существенными нарушениями иммунологического гомеостаза, в связи, с чем больные с таким диагнозом требуют проведения иммунотерапии. С целью разработки оптимального метода лечения и реабилитации больных, мы посчитали необходимым изучить влияние применения комбинации современных препаратов ремаксола и гепатосана на состояние макрофагального звена иммунитета у больных ХВГВ на фоне ХНХ [11, 12].

Гепатосан – это лекарственный препарат, оказывающий гепатопротективное и детоксикационное действие. Фармакологическое действие гепатосана обусловлено ксеногенными гепатоцитами и их биологическими компонентами, обладающими биологической совместимостью с макромолекулами организма человека. Препарат содержит аминокислоты, микроэлементы, витамины, эссенциальные фосфолипиды, мезенхимальные ферменты, цитохромы [1].

Ремаксол – комплексный «гепатопротекторный метаболит», повышающий энергетическое обеспечение и устойчивость мембран гепатоцитов. Он обладает гепатопротекторными, антигипоксическим, антиоксидантным и цитопротекторными эффектами, в составе комплексной патогенетической терапии больных вирусными гепатитами, значительно улучшает биохимические показатели, уменьшает выраженность цитолитического и холестатического синдромов, эндотоксикоза, повышает потенциал антиоксидантной защиты [5].

**Цель работы** - изучить динамику показателей системы фагоцитирующих макрофагов под влиянием комбинации современных препаратов ремаксола и гепатосана у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 66 пациента с ХВГВ в сочетании с ХНХ в возрасте от 23 до 59 лет, из них 28 пациентов женского (43 %) и 38 пациента (57 %) мужского пола. Все обследованные пациенты были разделены на две группы – основную (32 пациента) и сопоставления (34 пациента). Проведена рандомизация обеих групп обследованных больных по полу, возрасту, длительности заболевания и частоте обострений хронического патологического процесса в печени и ЖВП за последний год. Постановка диагноза осуществлялась на основании анамнестических, эпидемиологических, клинико-биохимических данных, серологических исследованиях кро-

ви, результатов УЗИ органов брюшной полости для установления морфологических признаков патологии печени и желчевыводящих путей. Обследование пациентов включало стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы – клинический и биохимический анализы крови (содержание общего белка и его фракций, билирубина и его фракций, активность аминотрансфераз крови, ГГТП, тимоловая проба, ЩФ, липидный спектр крови, глюкозу крови, протромбиновый индекс). У всех обследованных больных HBV-этиология поражения печени была установлена методом иммуноферментного анализа крови на наличие антител к вирусу гепатита В и подтверждена при помощи полимеразной цепной реакции.

Больные обеих групп получали стандартное лечение в гастроэнтерологическом отделении, включающее интерферонотерапию, антиоксиданты, энтеросорбенты, гепатопротекторы, при необходимости спазмолитики. Кроме того, пациенты основной группы дополнительно в комплексе терапии получали гепатосан по 0,4 г (2 капсулы) 2 раза в день и ремаксол по 400,0 мл ежедневно внутривенно капельно в течение 10-14 дней.

Дополнительное иммунологическое исследование состояло в изучении фагоцитирующей активности макрофагов оригинальным чашечным методом. Подсчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) – количество поглощенных бактериальных клеток на 1 моноцит, фагоцитарный индекс (ФИ) – процент моноцитов, которые принимают участие в фагоцитарной реакции, индекс аттракции (ИА) – число микробных клеток, фиксированных на 100 моноцитах и индекс переваривания (ИП) – процент переваренных микробных клеток от общего их числа, поглощенных 100 моноцитами [3]. Тест торможения миграции макрофагов (ТТММ) дермы ставили на модели «кожного окна» (КО) по Rebusk с дополнительным интрадермальным введением в зону КО 0,01% стерильного раствора фитогемагглютинаина (ФГА).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA10. Достоверность различий в группах определяли по t-критерию Стьюдента, Фишера; для анализа таблиц совместимости признаков использовали критерий Пирсона [10].

### **Полученные результаты и их анализ**

В клиническом плане у больных хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) на фоне хронического некалькулезного холецис-

тата (ХНХ) отмечается типичная клиническая симптоматика, характеризующаяся наличием тяжести (71 % обследованных) и болезненности в области печени периодического характера – у 14 % пациентов; положительные симптомы Керра (42 %) и Ортнера (37 %); слабости (98 %), недомогания (99 %), снижения работоспособности и эмоциональной неустойчивости (92 %), нарушения сна в виде поверхностного сна, отсутствие утренней свежести (76 %); субиктеричности кожных покровов и склер (30 %); горечи и металлического привкуса во рту (40,5 %), периодической тошноты (31 %), обложенности языка беловатым налетом (99,8 %); наличия пальмарной эритемы (49 %), телеангиоэктазий (21 %), матовости ногтевых пластинок (88 %), расширения мелких венозных сосудов на коже боковых поверхностей туловища (20 %); при объективном осмотре выявлены гепатомегалия (67 %), нижний край печени на 2-4 см выступал из-под реберной дуги, умеренной плотности, чаще был закруглен, тупой, чувствительный при пальпации. У 32 % обследованных нами пациентов пальпировался нижний полюс селезенки в положении больного на правом боку или в положении стоя.

По данным ультразвукового исследования выявлены: увеличение размеров печени (85 %), диффузные изменения паренхимы (67 %), умеренное уплотнение эхоструктуры (49 %), неясность сосудистого рисунка (71,5 %), расширение желчевыводящих путей (76 %), утолщение стенки желчного пузыря (76,5 %), неровность контуров печени (17 %), начальные признаки портальной гипертензии у 3 % обследованных нами больных.

Биохимическое исследование позволило установить умеренное повышение всех изученных показателей (97 % обследованных нами больных), что отражает среднюю степень активности процесса; наличие холестатического компонента (выявлены у 31 % пациентов) отражает повышение ГГТП, ШФ, общего холестерина и снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови.

Проведение дополнительного иммунологического исследования до начала лечения у обследованных больных ХВГВ на фоне ХНХ, позволило установить четко выраженное снижение всех изученных показателей, свидетельствующие о депрессии функциональных возможностей МФС (таблица 1).

Данные, приведенные в таблице, до начала проведения лечения у больных ХВГВ на фоне ХНХ свидетельствуют о существенном угне-

тении всех изученных показателей системы фагоцитирующих макрофагов. Так, ФИ был снижен в среднем в 1,75 раза относительно нормы и составил  $(15,1 \pm 0,8) \%$ ; ФЧ в этот период исследования был снижен до  $2,13 \pm 0,15$ , что в среднем было в 1,87 раза ниже относительно нормы; показатель ИА был в среднем в 1,49 раза ниже нормы, то есть понижался до  $(9,9 \pm 0,13) \%$ ; показатель ИП понижался до  $(13,4 \pm 0,3) \%$ , что было в среднем в 1,86 раза ниже соответствующего показателя нормы ( $P < 0,01$ ). ТТММ дермы составил  $11,7 \pm 1,5 \%$ , что было ниже нормы в 2,5 раза. Данные показатели у пациентов из группы сопоставления до проведения лечения также характеризуются снижением всех изученных показателей и существенных отличий от таковых показателей основной группы не имеют.

Таблица 1

**Показатели ФАМ в крови больных ХВГВ в сочетании с ХНХ до начала проведения лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели   | Норма          | Обследованные больные  |                             |
|--------------|----------------|------------------------|-----------------------------|
|              |                | основная группа (n=22) | группа сопоставления (n=21) |
| ФИ, %        | $26,5 \pm 1,8$ | $15,1 \pm 0,8^{**}$    | $15,3 \pm 0,72^{**}$        |
| ФЧ           | $4,0 \pm 0,05$ | $2,13 \pm 0,15^{**}$   | $2,12 \pm 4,0^{**}$         |
| ИА, %        | $14,8 \pm 0,2$ | $9,9 \pm 0,13^{**}$    | $10,0 \pm 0,2^*$            |
| ИП, %        | $25,0 \pm 1,2$ | $13,4 \pm 0,3^{**}$    | $13,1 \pm 0,31^{**}$        |
| ТТММ дермы % | $30,0 \pm 1,7$ | $11,7 \pm 1,5^{**}$    | $11,9 \pm 1,42^{**}$        |

**Примечание:** в табл.1-2 вероятность разницы показателей относительно нормы \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ .

Повторное исследование ФАМ позволило установить, что после завершения курса лечения у больных основной группы, которые в комплексе терапии дополнительно получали ремаксол и гепатосан, отмечается четкая тенденция к улучшению показателей функциональной активности МФС (таблица 2).

Так, мы видим, что уровень ФИ у больных основной группы повысился в сравнении с исходным в 1,6 раза и составил  $25,1 \pm 0,5 \%$ ; ФЧ повысилось в 1,6 раза относительно начального значения и в 1,1 раз больше данного значения в группе сопоставления,  $P < 0,05$ . ИА у пациентов основной группы составил  $13,6 \pm 1 \%$ , что в 1,37 раза выше данного показателя до начала лечения и в 1,04 раза выше данного по-

казателя в группе сопоставления,  $P < 0,05$ . ТТММ дермы на момент завершения курса лечения у больных основной группы, получавших в комплексе терапии дополнительно комбинацию препаратов ремаксол и гепатосан, составил  $25,5 \pm 1,2$  %, что в 2,1 раза выше предыдущего показателя и в 1,2 раза превышает таковой показатель у пациентов из группы сопоставления. У пациентов группы сопоставления, которые получали общепринятый курс терапии изученные показатели оставались достоверно ниже нормы, но нами отмечена некоторая оптимизация изученных показателей ФАМ. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным в 1,5 раза, но оставался ниже нормы в 1,13; ФЧ у этих больных повысилось относительно исходного его значения в 1,4 раза, но в 1,3 раза меньше нормального значения данного показателя ( $P < 0,05$ ). ИА повысился до  $(13,0 \pm 1,0)$  %, что остается меньше нормы в среднем в 1,13 раз ( $P < 0,05$ ). ИП составил  $(19,5 \pm 0,5)$  %, что было ниже нормы в 1,28 раза ( $P < 0,05$ ), ТТММ составил  $20,1 \pm 0,6$  %, что ниже нормы в 1,49 раза.

Таблица 2

**Показатели ФАМ в крови больных ХВГВ в сочетании с ХНХ после проведения лечения (М±m)**

| Показатели   | Норма    | Обследованные больные  |                             |
|--------------|----------|------------------------|-----------------------------|
|              |          | основная группа (n=22) | группа сопоставления (n=21) |
| ФИ, %        | 26,5±1,8 | 25,1±0,5               | 23,3±0,7**                  |
| ФЧ           | 4,0±0,05 | 3,6±1,0                | 3,0±3,0**                   |
| ИА, %        | 14,8±0,2 | 13,6±1,2               | 13,0±1,0*                   |
| ИП, %        | 25,0±1,2 | 24,2±0,8               | 19,5±0,5**                  |
| ТТММ дермы % | 30,0±1,7 | 25,5±1,2               | 20,1±0,6**                  |

В клиническом плане в ходе лечения у больных основной группы, которые в комплексе терапии дополнительно получали ремаксол и гепатосан, наблюдалось сокращение срока ликвидации основной клинической симптоматики сочетанного заболевания, ранее повышались показатели работоспособности и в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия заболевания.

Таким образом, мы видим, что проведение только общепринятой терапии у больных ХВГВ на фоне ХНХ имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показатели, в частности на функциональную активность системы

макрофагов, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей, о чем свидетельствует динамика тестов ФАМ, и достижения ускорения ремиссии обострения хронического патологического процесса в гепатобилиарной системе. А у пациентов основной группы, которые дополнительно получали комбинацию препаратов гепатосан и ремаксол динамика изученных тестов достоверно отражает картину нормализации изученных показателей, так как они в ходе лечения повышаются до нижней границы нормы.

### **Выводы**

1. У больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита отмечается типичная клиническая симптоматика, характеризующаяся наличием синдрома «правого подреберья»: тяжесть и болезненность в области печени, положительные симптомы Керра и Ортнера; астеновегетативного синдрома: слабость, недомогание, снижение работоспособности, нарушение сна; синдрома гепатоспленомегалии; синдрома желтухи: субиктеричность кожных покровов и склер; диспептического синдрома: горечь и металлический привкус во рту, тошнота, обложенность языка налетом; наличие «печеночных знаков»: пальмарная эритема, телеангиоэктазии, матовость ногтевых пластинок, расширение мелких венозных сосудов.

2. До начала проведения лечения у больных ХВГВ на фоне ХНХ имеет место существенные изменения показателей ФАМ, особенно ФЧ и ИП, свидетельствующие как о значительном уменьшении возможностей моноцитов/ макрофагов обследованных пациентов к фагоцитозу, так и о незавершенности фагоцитарной реакции, а в целом - о депрессии функциональной активности МФС.

3. На момент завершения динамика роста показателей ФАМ у пациентов группы сопоставления отмечена тенденция к нормализации, но восстановления сниженных показателей активности МФС в полной мере не происходит.

2. У пациентов основной группы, дополнительно получавших в комплексе лечения ремаксол и гепатосан, отмечены более быстрые сроки ликвидации основной клинической симптоматики сочетанного заболевания, ранее повышение работоспособности и в большинстве случаев достигалась более стойкая ремиссия заболевания, а также нами достоверно установлено восстановление показателей системы фагоцитирующих макрофагов до нижней границы нормы.

3. Мы считаем перспективным и патогенетически обоснованным применение в комплексе лечения и медицинской реабилитации больных с хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита комбинации современных препаратов ремаксол и гепатосан.

### Литература

1. Иванченкова Р. А. Энтеросан и Гепатосан в лечении диспепсии при хронических заболеваниях желчевыводящих путей / Р. А. Иванченкова, В. П. Гаценко, Е. Р. Атькова // *Гастроэнтерология*. – 2009. – № 2. – С. 48–50.
2. Ильянкова А. А. Роль вирусной нагрузки в течении хронического вирусного гепатита В: новый критерий прогноза и эффективности лечения. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология* / А. А. Ильянкова, И. О. Иваников // *Русское издание*. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 41–44.
3. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ. – 2013. – 96 с.
4. Качковский М. А. Определение критериев прогноза неблагоприятного течения хронического вирусного гепатита В на фоне патогенетической терапии в стационаре / М. А. Качковский, Н. А. Билева // *Медицинский альманах*. – 2013. – № 2 (26). – С. 209–212.
5. Коваленко А. П. Эффективность оригинального препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени разного генеза / А. П. Коваленко, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // *Фармацевтическая промышленность*. – 2010. – № 4. – С. 58–61.
6. Козлова Н. М. Сравнительная характеристика функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей по данным ультрасонографии и гепатобилисцинтиграфии / Н. М. Козлова, Я. Л. Тюрюмин, Е. Э. Тюрюмина и др. // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. – 2006. – Т. 66. №8. – С.55–59.
7. Кононов В. І. Оптимізація медичної реабілітації хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням, з використанням фітопрепарату «Бонджигар» / В. І. Кононов // *Сучасна гастроентерологія*. – 2010. – Т. 52. – № 2. – С. 55–60.
8. Кнышова В. В. Функциональное состояние печени и метаболические нарушения при хроническом некалькулезном холецистите / В. В. Кнышова, А. И. Шейкина // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. – 2009. – Т. 4-5. – № 39-40. – С. 74–79.
9. Лазарев А. П. Некоторые аспекты нарушения минерального обмена организма человека при вирусных гепатитах различного генеза / А. П. Лазарев, Д. И. Зюбан, А. С. Шавелев и др. // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008.- №2. – С.45–47.

10. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. *Математическая статистика в клинических исследованиях.* – М.: ГЭОТАР Медицина. – 2000. – 160 с.

11. Ситников И. Г. *Оптимизация гепатопротективной терапии вирусных гепатитов с учетом нейромедиаторного звена патогенеза / И. Г. Ситников, В. З. Скалев, А. А. Шалин // Терапевтический архив. 2006. - №11. - С. 12-17.*

12. Суханов Д. С. *Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными иницирующими агентами / Д. С. Суханов, А. Ю. Петров, М. Г. Романцов, М. Н. Бизенкова, А. В. Саватеев, Л. Н. Александрова, А. Л. Коваленко // Фундам. исслед. – 2011. – № 5. – С. 159-168.*

### Резюме

**Якимович С. Е., Соцкая Я. А.** *Динамика показателей системы фагоцитирующих макрофагов у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита под влиянием комбинации препаратов ремаксол и гепатосан.*

В патогенетическом плане особенности клиники и течения хронического вирусного гепатита В на фоне хронического некалькулезного холецистита можно связать с существенными нарушениями иммунологического гомеостаза. В статье изучено влияние комбинации современных препаратов ремаксола и гепатосана на состояние макрофагального звена иммунитета с целью разработки оптимального метода лечения и реабилитации больных данной сочетанной патологии.

**Ключевые слова:** макрофаги, фагоциты, иммунитет, ремаксол, хронический вирусный гепатит В, некалькулезный холецистит.

### Summary

**Yakimovich S. Y., Sotskaya Ya. A.** *Dynamics of indicators of the phagocytic macrophage system in patients with chronic viral hepatitis B in patients with chronic non-calculous cholecystitis under the influence of a combination of remaxol and hepatosan preparations.*

In pathogenetic terms, the features of the clinic and the course of chronic viral hepatitis B against chronic non-calculous cholecystitis can be associated with significant disturbances in immunological homeostasis. The influence of a combination of modern remaxol and hepatosan preparations on the state of the macrophage immunity unit was studied in order to develop the optimal method of treatment and rehabilitation of patients with this combined pathology.

**Key words:** macrophages, phagocytes, immunity, remaxol, chronic viral hepatitis B, noncalculous cholecystitis.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.И. Коломиец*

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
БИОХИМИИ**

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА,  
СОЧЕТАННОМ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ****И.Е. Беляя, В.И. Коломиец***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Прогнозирование течения и исхода инфаркта миокарда (ИМ) остается одной из актуальных проблем современной кардиологии. Это обусловлено большой частотой распространения этого заболевания и сохраняющейся высокой летальностью и инвалидизацией больных. Оценка риска возникновения осложнений у конкретного больного – важнейший компонент клинической тактики. Данные лабораторных тестов повышают эффективность диагностики ИМ и его осложнений. При сочетании ИМ с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) спектр тестов значительно расширяется. Поэтому, чтобы объективизировать перечень общедоступных, но наиболее значимых общеклинических и биохимических показателей, рационально использовать математический анализ. Для осуществления прогнозирования коморбидного течения острого периода ИМ и НЖБП целесообразно использовать метод прогноза, обладающий достаточно высокой точностью, с легкоинтерпретируемой классификационной моделью и алгоритмом, выбирающим наиболее значимые параметры из любого их количества [1]. К такому методу анализа относится алгоритм дерева решений, который позволяет выявлять маркеры благоприятного и неблагоприятного течения заболевания. При этом в доступной литературе не освещены вопросы патогенетического обоснования медикаментозной коррекции при наличии прогностически неблагоприятных маркеров коморбидного течения ИМ и НЖБП.

Уменьшение дисфункции эндотелия является важной составляющей в комплексном лечении больных с острым ИМ, сочетанным с НЖБП. При этом особое внимание следует уделять восстановлению адекватной биодоступности оксида азота (NO) – улучшению эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [2]. Метаболический

прекурсор NO – L-аргинин, вызывая расширение сосудов, оказывает противоишемическое и кардиопротективное действие [3].

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование ARAMI (Польша) посвящено применению аргинина у больных с острым ИМ. Серьезные побочные эффекты встречались в группе пациентов, применявших L-аргинин, и в группе с плацебо с одинаковой частотой [4]. В литературе имеются единичные сообщения о работах, в которых исследовалась роль эндотелиальной дисфункции у больных с острым коронарным синдромом, при этом наиболее часто оценивалось ее влияние на прогноз [5, 6]. Особая роль отводится NO и в регуляции эндогенной детоксицирующей и антиоксидантной систем печени, а также в регуляции ее кровоснабжения. Рядом автором доказано цитопротекторное, антиоксидантное и мембранстабилизирующее действие L-аргинин у больных с медикаментозной гепатоцеллюлярной недостаточностью [7] и стеатозом печени (СП) [8]. Получены неоспоримые доказательства влияния аргинина на увеличение артериального кровотока в печени, уменьшение венозного сопротивления в системе портальной вены, улучшение процессов печеночной микроциркуляции и уменьшение гипоксии ткани печени [9]. Однако NO, образующийся из L-аргинина, в условиях патологии печени быстро превращается в пероксинитрит под действием свободных радикалов, что снижает защитное действие относительно гепатоцитов и клиническую эффективность L-аргинина.

Беспорный интерес представляет поиск возможностей усиления протекторных свойств L-аргинина: комбинирования с веществами, способными оказывать кардио- и гепатопротекторное действие за счет повышения биодоступности образуемого из L-аргинина NO. К таким веществам относят Тиотриазолин, который способен усилить кардиопротективное действие L-аргинина, потенцируя его NO-миметический механизм за счет сохранения восстановленных тиолов [10].

В этом аспекте перспективным направлением является применение Глутаргина (L-аргинина L-глутамата) и Тиотриазолина у больных с острым периодом ИМ, сочетанным со СП, важным звеном патогенеза которых является дефицит NO. Кроме того, клинически оправданным можно предположить использование данного метаболического лечебного комплекса у больных с прогностически неблагоприятным течением ИМ и СП.

**Цель работы** – изучить влияние Тиотриазолина и Глутаргина на функцию эндотелия у больных с прогностически неблагоприятным течением острого ИМ с зубцом Q и стеатозом печени.

#### **Материалы и методы исследования**

В инфарктном отделении Луганской городской клинической многопрофильной больницы № 1 обследовано 23 больных с острым ИМ левого желудочка, сочетанным со СП. Больные были госпитализированы в первые 24 часа от начала развития ИМ. Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11] по клиническим данным, результатам электрокардиографического исследования в динамике и показателям биохимических маркеров некроза миокарда. В исследование не включались больные с повторным ИМ и ИМ без зубца Q, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, более поздними сроками доставки в стационар, органическими поражениями клапанов и острой левожелудочковой недостаточностью III-IV класса по Killip-Kimbal, сахарным диабетом, ожирением и циррозом печени.

Стадии жировой дегенерации определялись ультразвуковым методом с помощью диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай) с учетом повышения эхогенности и неоднородности ее паренхимы, нечеткости сосудистого рисунка и дистального затухания эхосигнала. СП диагностировали по ультразвуковым признакам жировой дистрофии печени, отрицательным серологическим маркерам вирусного гепатита В и С, отсутствию злоупотребления алкоголем и приема гепатотоксических медикаментов.

Из показателей эндотелиальной функции оценивали уровень метаболитов NO в сыворотке крови и ЭЗВД и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД). Нитрит-анионы ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-анионы ( $\text{NO}_3^-$ ) определялись спектрофотометрическим методом [12]. Кровь брали натощак после низконитратного ужина.

Функцию эндотелия также оценивали на плечевой артерии на основании определения степени эндотелийзависимой (на фоне реактивной гиперемии) релаксации сосуда, для контроля измеряли степень ЭНВД (сублингвальный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг). Исследования проводили с помощью ультразвуковой диагностической системы DC-6 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.LTD, Китай) с линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. После

10-минутного пребывания пациента в покое производилась оценка изменений диаметра плечевой артерии. Артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом R ЭКГ. Повторные измерения диаметра сосуда производились на фоне реактивной гиперемии, после нормализации кровотока, и после 15-минутного перерыва – на фоне воздействия нитроглицерина. Диаметр плечевой артерии измерялся линейным методом, как разница между глубиной передней стенки артерии и глубиной ее задней стенки в проекции точки приложения датчика. Проба с реактивной гиперемией заключалась в нагнетании воздуха в наложенную на верхнюю треть плеча манжету сфигмоманометра до давления, превышающего систолическое – на  $30 \pm 5$  мм рт. ст. (контроль по исчезновению пульсовой волны), что приводило к блокированию кровотока в плече. Блокада кровотока поддерживалась на протяжении 4-5 минут, с последующим быстрым изгнанием воздуха из манжеты. За нормальную ЭЗВД принимали величину прироста степени вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией на 10% и больше, вазоконстрикция констатировалась при уменьшении исходного диаметра плечевой артерии. За нормальную величину ЭНВД в пробе с экзогенным вазодилататором нитроглицерином считали прирост диаметра плечевой артерии больше 15 % на 3-й минуте [13].

В прогнозировании исходов ИМ был использован подход Data Mining, а именно алгоритм дерева решений, реализованный в программном пакете Deductor Studio Academic, который является полноценной аналитической платформой, поддерживающей технологии Data Mining (процесс построения моделей и поиска закономерностей). Метод Data Mining позволяет выявлять маркеры благоприятного и неблагоприятного течения заболевания.

С помощью алгоритма дерева решений выделены прогностически наиболее значимые лабораторные маркеры неблагоприятного течения острого ИМ и НЖБП: содержание нитритов ( $\text{NO}_2$ ) менее 22,755 мкмоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,565 ммоль/л и более, аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 0,546 ммоль/л и более [14, 15].

Для изучения влияния лечебного метаболического комплекса Тиотриазолина и Глутаргина исследовано 12 больных с ИМ, сочетанным со СП (основная группа), с неблагоприятными прогностическими показателями: концентрация  $\text{NO}_2$  –  $21,43 \pm 0,80$  мкмоль/л, ТГ –  $1,96 \pm 0,16$ ,

ммоль/л, АСТ –  $0,69 \pm 0,12$  ммоль/л. Дополнительно к базисному лечению и Тиотриазолину (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день) больные получали L-аргинина L-глутамат («Глутаргин», «Здоровье») 20 % раствор по 5,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на пероральный прием препарата по 750 мг трижды в сутки в течение 10 дней).

Группу сравнения составили больные с коморбидным течением ИМ и СП с неблагоприятным прогнозом, получавшие Тиотриазолин и Энерлив (11 больных), у которых содержание  $\text{NO}_2$  составило  $21,78 \pm 0,66$  мкмоль/л, ТГ –  $2,09 \pm 0,21$  ммоль/л, АСТ –  $0,72 \pm 0,14$  ммоль/л. Кроме базисной терапии, больные группы сравнения принимали Тиотриазолин в сочетании с Энерливом (по 2 капсулы 3 раза в сутки (1,8 г/сут) до еды). Длительность курса лечения составляла в среднем 3 недели.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Под влиянием лечения (табл.) отмечалось снижение нитритов в основной группе на 43,4 % ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения – на 31,2 % ( $p < 0,01$ ), и нитратов – на 20,4 % ( $p < 0,001$ ) и 17,3 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. При комбинированной терапии с Тиотриазолином и Глутаргином наблюдалась наиболее существенная положительная динамика содержания стабильных метаболитов  $\text{NO}$  в сыворотке крови. При изучении функции эндотелия (табл.) у пациентов основной группы до лечения нарушение ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией установлено у 8 больных (66,7 %), а среди пациентов группы сравнения – тоже у 8 больных (72,7 %). При этом парадоксальная вазоконстрикция ( $\text{ЭЗВД} < 0$ ) зарегистрирована у 4 больных (33,3 %), получавших Тиотриазолин и Глутаргин, и у 3 больных, у которых в лечебный комплекс входили Тиотриазолин и Энерлив. После лечения патологическая вазоконстрикция купирована у всех больных. В обеих группах отмечается достоверное улучшение показателя ЭЗВД: в основной группе – на 66,1 % ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения – на 34,4 % ( $p < 0,05$ ). Так, более выраженная положительная динамика по результатам ЭЗВД зарегистрирована у больных, получавших Тиотриазолин и Глутаргин, где ЭЗВД после лечения практически достигла нормы. Улучшение ЭНВЗ выявлено в основной группе ( $p < 0,05$ ), а в группе сравнения наблюдается только тенденция к улучшению этого показателя.

**Динамика показателей эндотелиальной функции  
под влиянием комплексной терапии**

| Показатели                                 | Контроль<br>(n=20) | Группа с ИМ и СП,<br>получавшая Т и Г<br>(n=12) |                   | Группа сравнения,<br>получавшая Т и Э<br>(n=11) |                  |
|--------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------|------------------|
|                                            |                    | До<br>лечения                                   | После<br>лечения  | До<br>лечения                                   | После<br>лечения |
| NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ,<br>МКМОЛЬ/Л | 8,76±0,64          | 21,43±0,80<br>***                               | 12,14±0,54<br>''' | 21,78±0,66<br>***                               | 14,99±0,66<br>'' |
| NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ,<br>МКМОЛЬ/Л | 24,77±4,09         | 34,43±1,37<br>***                               | 27,39±0,85<br>''' | 32,57±1,47<br>***                               | 26,94±1,21<br>'' |
| ЭЗВД, %                                    | 14,13±0,22         | 5,78±0,27<br>***                                | 9,60±0,36<br>''   | 5,73±0,26<br>***                                | 7,70±0,43<br>'   |
| ЭНВД, %                                    | 16,61±0,29         | 11,68±0,58<br>***                               | 13,86±0,55<br>'   | 12,19±0,34<br>***                               | 13,14±0,38       |

**Примечание:** \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 по сравнению с контрольной группой; ' - p<0,05; '' - p<0,01; ''' - p<0,001 по сравнению с показателями до лечения в каждой выборке Т - тиотриазолин, Г - глутаргин, Э - энерлив.

Положительное влияние терапии Тиотриазолином и Энерливом обусловлено уменьшением выраженности процессов перекисного окисления липидов и снижением активности индуцибельной NO-синтазы. Глутаргин и Тиотриазолин не только интенсифицируют синтез NO, но и повышают его биодоступность, предотвращая его преобразование в цитотоксическую форму - пероксинитрит. Комбинация этих препаратов оказывает прямое стимулирующее действие на активность NO-синтазы и уровень L-аргинина, т.е. повышает продукцию оксида азота и оказывает протективное действие в отношении транспорта NO в условиях ишемии за счет сохранения восстановленных тиолов. Подобное действие очень важно в острый период ИМ, сочетанного с НЖБП, и играет первостепенную роль в реализации кардио- и гепатопротективного эффекта этих препаратов. Они оказывают двойную защиту в отношении системы NO в условиях ишемии. Так, L-аргинин повышает продукцию NO, Тиотриазолин - его биодоступность за счет образования стабильных S-нитрозильных комплексов. Этим и можно объяснить выраженное улучшение ЭЗВД [10].

Положительный эффект Тиотриазолина и Глутаргина на ЭНВД связан с влиянием на увеличение количества тиоловых групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов в NO, и, соответственно, увеличивается активность гуанилатциклазы при снижении содержания пероксинитрита и супероксида, что и повышает биодоступность NO [16].

### Выводы

1. Применение комбинации Тиотриазолина и Глутаргина у больных с коморбидным течением ИМ и СП при наличии неблагоприятных лабораторных маркеров прогноза (содержание NO<sub>2</sub> менее 22,755 мкмоль/л, ТГ – 1,565 ммоль/л и более, АСТ – 0,546 ммоль/л и более) позволило улучшить показатели, характеризующие функцию эндотелия: уменьшилось содержание нитритов на 43,4 % (p<0,001) и нитратов – на 20,4 % (p<0,001), выявлено возрастание ЭЗВД (p<0,01) и ЭНВД (p<0,05).

2. При наличии неблагоприятных маркеров течения острого периода ИМ, сочетанного со СП, в базисное лечение целесообразно включать Тиотриазолин (в первые пять дней внутримышечно по 2 мл 2,5 % раствора 2 раза в день, а с пятого по двадцатый день – в таблетках по 100 мг 3 раза в день) и L-аргинина L-глутамат («Глутаргин», «Здоровье» 20 % раствор по 5,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на пероральный прием препарата по 750 мг трижды в сутки в течение 10 дней).

### Литература

1. Методы и модели анализа данных: OLAP и Data Mining / [Барсегян А. А., Куприянов М. С., Степаненко В. В., Холод И. И.]. – СПб.: БХВ-Петербург, 2004. – 336 с.

2. Динамика показателей дисфункции эндотелия у больных хроническим панкреатитом после холецистэктомии под воздействием препарата «Глутаргин» / В. И. Русин, Е. С. Сирчак, Н. Ю. Курчак, О. М. Москаль // *Сучасна гастроентерологія*. – 2015. – Т. 84, № 4. – С. 61 – 65.

3. Тюренков И. Н. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 14 – 25.

4. Слободской В. А. Применение двух лекарственных форм L-аргинина в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения / В. А. Слободской // *Укр. кардіол. журн.* – 2012. – № 5. – С. 43 – 49.

5. Fichtlscherer S. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes / S. Fichtlscherer, S. Breuer, A. M. Zeiher // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, Issue 14. – P. 1926 – 1932.

6. Karatzis E. N. The long-term prognostic role of flow-mediated dilation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation / E. N. Karatzis, I. Ikonomidis, G. D. Vamvakou // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98, Issue 11. – P. 1424 – 1428.

7. Данилюк О. І. Застосування L-аргініну з метою профілактики гепатоцелюлярної токсичності аміодарону у хворих з фібриляцією передсердь / О. І. Данилюк // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. – 2013. – Т. 8, №4. – С. 134 – 138.

8. Декалюк И. В. Оценка эффективности L-глутамина L-аргинина (глутаргина) в коррекции метаболических расстройств у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным со стеатозом печени / И. В. Декалюк, Л. А. Гаврилова, Д. Ю. Крикунов // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. – 2012. – Т. 110, № 2. – С. 143 – 251.

9. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е. В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2014. – Т. 76, № 2. – С. 85 – 94.

10. Пат. 110597 Україна (на 20 р.), МПК А61К 31/198, А61К 9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротекторної, токолітичної і NO-міметичної дії / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Беленічев І. Ф., Хромьльова О. В., Сюсюка В. Г.; заявник та патентовласник Товариство з обмеженою відповідальністю «НВО «Фарматрон»; опубл. 12.01.2016, бюл. № 1.

11. Ph. Gabriel Steg. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) / Ph. Gabriel Steg, Stefan K. James, Dan Atar [et al.] // *European. Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, Issue 20. – P. 2569 – 2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.

12. Пат. 53153 Україна, МПК А 61В5/00, С07В31/00. Спосіб визначення вмісту окису азоту в тканині та біологічних рідинах / Орлова О. А., Комаревцева І. О., Комаревцев В. М.; опубл. 15.02.2003, бюл. № 1.

13. Sorensen K. E. Non-invasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility / K. E. Sorensen, D. S. Celermajer, D. J. Spiegelhalter [et al.] // *Brit. Heart J.* – 1995. – Vol. 74, Issue 3. – P. 247 – 253.

14. Белая И. Е. Лабораторные предикторы прогноза у больных с острым инфарктом миокарда, сочетанным с неалкогольной жировой болезнью печени / И. Е. Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Мусаева // *Медицина невідкладних станів*. – 2017. – № 2 (81). – С. 135 – 139.

15. Белая И. Е. *Значимость лабораторных показателей в прогнозировании исходов острого инфаркта миокарда* / И. Е.Белая, В. И. Коломиец, Э. К. Муссаева // *Клиницист*. – 2016-2017. – Т. 10-11, № 4-1. – С. 29-35.

16. Бабушкина А.В. *Проблема толерантности к нитратам*. *Молсидомин* / А. В. Бабушкина // *Укр. Мед. Часопис*. – 2011, III/IV. – Т. 82, № 2. – С. 45-48.

### Резюме

**Белая И. Е., Коломиец В. И.** *Метаболическая коррекция эндотелиальной дисфункции при инфаркте миокарда, сочетанном со стеатозом печени.*

Изучено влияние Тиотриазолина и Глутаргина на функцию эндотелия у больных с прогностически неблагоприятным течением острого ИМ с зубцом Q и стеатозом печени. Установлено, что применение данного метаболического комплекса позволило улучшить эндотелиальную функцию: уменьшилось содержание нитритов на 43,4 % ( $p < 0,001$ ) и нитратов – на 20,4 % ( $p < 0,001$ ), выявлено возрастание эндотелийзависимой ( $p < 0,01$ ) и эндотелийнезависимой вазодилатации ( $p < 0,05$ ). Доказано, что у больных с неблагоприятным прогнозом использование Тиотриазолина и Глутаргина в дополнение к базисной терапии оказывает более выраженный положительный эффект на функцию эндотелия, чем применение Тиотриазолина и Энерлива.

**Ключевые слова:** стабильные метаболиты оксида азота, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация, Тиотриазолин, Глутаргин, Энерлив.

### Summary

**Belaya I. Ye., Kolomiets V. I.** *Metabolic correction of endothelial dysfunction at myocardial infarction, associated with hepatic steatosis.*

Influence of Thiotriazolol and Glutargin on endothelial function in patients with prognostically unfavourable course of acute myocardial infarction with Q-wave and hepatic steatosis was studied. The use of this metabolic complex helped to improve endothelial function: the content of nitrite by 43,4 % ( $p < 0,001$ ) and nitrates by 20.4 % ( $p < 0,001$ ) were decreased, the increase of endothelium-dependent ( $p < 0,01$ ) and endothelium-non-dependent vasodilation ( $p < 0,05$ ) was detected. It is proved that in patients with unfavourable prognosis the use of Thiotriazolol and Glutargin in addition to the basic treatment has more pronounced positive effect on endothelial function than the usage of Thiotriazolol and Enerliv.

**Key words:** stable metabolites of nitric oxide, endothelium-dependent and endothelium-non-dependent vasodilation, Thiotriazolol, Glutargin, Enerliv.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова*

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ:  
ЗА И ПРОТИВ**

**А.С. Липатникова, Е.А. Холина, Ю.В. Сидоренко**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

В настоящее время вопрос о необходимости и эффективности применения средств метаболической терапии является одним из наиболее дискуссионных в медицинской среде, и особенно, в практической кардиологии. Метаболические препараты расцениваются специалистами как средства, способствующие мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления [1, 9, 10].

Но сегодня, к сожалению, ряд лекарственных средств, отнесенных к группе метаболических препаратов, не продемонстрировал ожидаемых результатов ни в условиях клинических испытаний, ни в реальной клинической практике. А с другой стороны, метаболическая терапия подразумевающая непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях, по-прежнему является очень интересной и перспективной.

Какие же препараты под термином «метаболическая терапия» действительно заслуживают внимания специалистов, занимающихся проблемами сосудистой патологии?

Понятие «метаболическая терапия» объединяет значительное количество препаратов с различным механизмом действия, конечной целью применения которых является обеспечение цитопротекторного эффекта [1,10]. Действие метаболических препаратов направлено на коррекцию энергетического (усиление синтеза макроэргов, расширение их резервного пула, более экономное и эффективное использование в различных биохимических процессах; снижение степени утомления) и пластического (ускорение формирования структурного «следа» адаптации, профилактика дистрофических процессов в различных органах и тканях, ускорение процессов реабилитации) обменов; защиту клеточных структур от перекисного и свободно-радикаль-

ного окисления; оптимизации нейро-эндокринной регуляции, снижению выраженности острых стрессовых реакций, профилактики астенических состояний и постстрессорных расстройств; повышению неспецифической иммунорезистентности и профилактике инфекционных заболеваний; улучшению состояния ЦНС, миокарда, печени, других органов и функциональных систем, профилактике (или купированию) их дисфункций; профилактике развития переутомления и ускорению процессов восстановления после истощающих нагрузок [7,12].

Основными преимуществами метаболической терапии можно считать [3]:

- острые и хронические формы сердечно-сосудистых заболеваний (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения);
- положительное воздействие на несколько органов и систем одновременно (сердце, мозг, сетчатка глаза, внутреннее ухо, почки, печень, мышечная система), что сопровождается не только улучшением функционального состояния органа-мишени, но и организма в целом;
- широкий спектр метаболических эффектов, направленных на защиту от острой ишемии, оксидативного стресса, на поддержание метаболизма на минимальном эффективном уровне в условиях хронической гипоксии;
- потенцирование действия сердечно-сосудистых средств (коронаролитиков за счет защиты NO и эндотелия от действия свободных радикалов; антиаритмиков — повышения электрической стабильности миокарда, тромболитиков и антиагрегантов — улучшения местной реологии);
- хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов у пациентов разных возрастных групп.

Врачи в настоящее время имеют возможность применять достаточно большое количество средств метаболической терапии. Различные метаболические препараты имеют соответственно не только разные механизмы действия, но и фармакологические свойства, и, безусловно, отличаются по возможностям своей доказательной базы [7,11].

Вопрос о применении в комплексе со стандартной неотложной терапией (тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты) миокардиальных цитопротекторов для улучшения метаболи-

ческих процессов в ишемизированном миокарде у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) давно является предметом внимания и споров кардиологов различных стран.

В ходе рандомизированных контролируемых клинических испытаний некоторые препараты даже убедительно подтвердили свою эффективность и были включены в руководства ведущих международных научных обществ [11]. Так, например, триметазидин и ранолазин доказательно были включены в рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2006) в качестве дополнительной терапии или же при непереносимости основной терапии с учетом их фармакологической защиты миокарда от ишемии [8].

Другие инновационные метаболические препараты, синтезированные сравнительно недавно, уже сегодня позволяют получать положительные результаты на фоне комплексного лечения.

В последние годы на фармацевтическом рынке появился российский цитопротектор метаболической направленности Мексикор® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), производимый ФГУП «ГосЗМП» и ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко по лицензии ООО «ЭкоФармИнвест». К настоящему времени различными авторами доказано наличие у препарата таких клинических эффектов, как антиангинальный, ангиопротективный, гипохолестеринемический, кардиопротективный и антиамнестический, реализацию которых связывают с наличием в препарате двух активных соединений – сукцината и эмоксипина [3, 4, 6, 7, 12,13].

Мексикор – это комплексное соединение, обладающее как антигипоксантами (способность уменьшать потребность клетки в кислороде за счет наличия сукцината), так и антиоксидантными свойствами (за счет пиридиновых оснований). Это «двойное» фармакологическое действие препарата делает его практически универсальным метаболическим средством в комплексной терапии пациентов с кардио- и цереброваскулярной патологией [9].

Антигипоксический эффект этого препарата определяет возможность его клинического применения при патологических состояниях, в основе которых лежит острая либо хроническая ишемия. Роль антиоксидантных свойств Мексикора не менее значима – ведь в настоящее время хорошо известно, что именно оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе развития

сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) [6,7,13].

Следует отметить, что помимо описанных ключевых фармакологических эффектов Мексикор обладает также целым рядом других свойств:

- противоишемическое – улучшение функционального состояния ишемизированного миокарда, увеличение его коллатерального кровообращения и активизация энергосинтезирующих процессов в зоне ишемии, сохранение целостности кардиомиоцитов и их функциональной активности;
- антиангинальный эффект – повышает толерантность к физической нагрузке у больных со стабильной стенокардией напряжения и антиангинальную активность нитропрепаратов;
- улучшает реологические свойства крови (уменьшает вязкость и текучесть крови, ингибирует агрегацию тромбоцитов, нормализует нарушенную микроциркуляцию на ранних стадиях атерогенеза);
- повышает эффективность антиаритмической терапии за счет собственной антиаритмической активности, уменьшает проявления электрической нестабильности миокарда в условиях ишемии;
- гипохолестеринемическое действие – снижает уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при одновременном повышении ХС липопротеидов высокой плотности;
- оказывает нейропротекторное действие, улучшая мозговое кровообращение в условиях гиперперфузии, улучшает мозговой кровоток в реперфузионный период после ишемии;
- оказывает ноотропное действие, предупреждает и уменьшает нарушения обучаемости и памяти, возникающие при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, при легких и умеренных когнитивных нарушениях различного генеза, повышает способность к концентрации внимания и трудоспособность [5,7].

Проведенные клинические исследования показали усиление действия антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов) при совместном применении с мексикором [1]. На сегодняшний день рандомизированные клинические исследования препарата проведены в ведущих научных медицинских учреждениях и клиниках РФ [4]: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, НПЦ интервенционной кардиоан-

гиологии, Москва, Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова, Москва, Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, Медицинском центре Управления делами Президента РФ, Москва, Главном военно-клиническом госпитале им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва, НИИ кардиологии им В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Институте Диабета ЭНЦ РАМН, Курском государственном медицинском университете и др.

При прогрессирующей стенокардии рекомендуется 3-5-дневный курс парентерального (в/в) препарата из расчета 6 мг/кг массы тела в сутки (в среднем 2 раза по 200 мг). Введение препарата производят путем медленной капельной инфузии на 100-150 мл физиологического раствора или 5%-го раствора глюкозы в течение 30-90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата, продолжительностью не менее 5 мин. После окончания курса инъекций целесообразен переход на пероральную форму и прием препарата в течение 2 месяцев по 1 капсуле 3-4 раза в день. При стабильной стенокардии напряжения мексикор рекомендуется принимать перорально по 1 капле. (100 мг) 3 раза в день в течение двух месяцев. В связи с длительным последствием препарата возможен 2-3-месячный перерыв до следующего курса[2].

Клинически доказано, что при систематическом применении (3 месяца и более) у больных со стабильной стенокардией мексикор вызывает снижение площади липоидных поражений в аорте и значительно (на 40 %) уменьшает количество продуктов свободно-радикального окисления в крови [1,3]. У пациентов существенно увеличивается толерантность к физической нагрузке (на 60 % через 2 месяца), сокращается число болевых и безболевых приступов ишемии миокарда, что позволяет уменьшить количество используемых нитропрепаратов. Важной особенностью, выгодно отличающей его от других кардиопротекторов, является длительное последствие препарата - положительные эффекты курсового применения мексикорасохраняются в течение двух месяцев и более [4,5].

Сегодня в кардиологической практике официально утвержденными показаниями для применения Мексикора являются ишемическая болезнь сердца и острый инфаркт миокарда (ОИМ) (с первых суток), в неврологической практике — ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, легкие и умеренные когнитивные расстройства различного генеза. Учитывая разноо-

бразии фармакологических свойств Мексикора, хорошо изученный механизм действия и данные новых клинических исследований, можно с уверенностью говорить о том, что в ближайшем будущем перечень показаний к применению этого метаболического препарата может быть существенно расширен [5].

Для определения клинической эффективности мексикора под нашим наблюдением находилось 44 больных с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения функциональный класс (ССН ФК) II и III. Все пациенты, включенные в данное исследование, длительно получали стандартную терапию, соответствующую рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ССН в индивидуально подобранных фиксированных дозах ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, дезагреганты, статины). Дополнительно к базисной терапии назначали Мексикор внутривенно капельно (4 мл 5% раствора в 200 мл 5% раствора глюкозы) утром 4 мл 5% раствора внутримышечно вечером в течение 10 дней.

Всем пациентам был проведен тщательный сбор жалоб, анамнеза, физикальное и клиническое обследования. Для верификации диагноза использовались электрокардиография (ЭКГ), тест с 6-минутной ходьбой и эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторное исследование включало в себя исследование спектра ХС (ЛПВП, ЛПНП и ТГ). После двухнедельной терапии у 32% больных с ССН ФК II на фоне клинически значительного урежения (вплоть до отсутствия) приступов стенокардии было отмечено лабораторно - достоверное снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ. 18% пациентов с ССН ФК II отмечали уменьшение частоты приступов до 5 в неделю, лабораторно - также снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ.

У 48% больных с III ФК ССН было установлено уменьшение частоты и интенсивности приступов - менее 10 в неделю, 52% пациента первично отмечали уменьшение интенсивности приступов, а затем их частоты - от 10 до 15 в неделю. У всех пациентов с ССН ФК III было также отмечено снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ.

Согласно данным ЭКГ у 58% больных с ССН ФК II исчезла депрессия сегмента ST, а 42% с II ФК ССН по данным теста с 6-минутной ходьбой отметили повышение толерантности к физической нагрузке. Что касается больных с III ФК ССН, то исчезновение депрессии сегмента ST отмечалось у 38%, а повышение толерантности к физической нагрузке отмечали 62% пациентов по данным

теста с 6-минутной ходьбой. Все пациенты отмечали приемлемый уровень переносимости препарата.

### **Выводы**

Таким образом, следует отметить, что мексикор является эффективным кардиометаболическим и антиишемическим препаратом при II и III ФК ССН. Он обеспечивает стабильный эффект при длительном применении. В сочетании с базисной терапией, существенно усиливает эффект основных средств, повышает толерантность к физической нагрузке и приводит к уменьшению частоты и интенсивности ангинозных приступов. Оценивая фармакоэкономические аспекты применения препарата, следует признать, что при более высокой эффективности мексикора по сравнению с другими препаратами при лечении хронических форм ИБС, он вполне сопоставим по цене. Учитывая длительный период последствия и отсутствие необходимости принимать препарат постоянно, он значительно опережает их по соотношению «цена-эффект».

### *Литература*

1. Голиков А.Л., Лукьянов М.М., Полумисков В. Ю. и др. Новые возможности лечения и профилактики гипертонической кризов у больных с сочетанием гипертонической болезни и ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 3. Ч. 1. С.10-16.
2. Голиков А.Л., Михин В.Л., Полумисков В. Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевт, архив. 2004. Т. 76, № 4. С. 60-65.
3. Голиков А.Л., Полумисков В.Ю., Михин В.Л. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 6. Ч. 2. С. 66-74.
4. Голиков А.Л., Полумисков В.Ю., Михин В.Л. и др. Метаболический цитопротектор мексикор в терапии стабильной стенокардии напряжения // Агрокурорт. 2005. № 2(20). С. 13-20.
5. Котляров А.А., Сернов Л.Н. Особенности комбинированного применения мексикора с некоторыми антиаритмическими препаратами при острой окклюзии коронарной артерии в эксперименте // Рос. кардиол. журн. 2003. № 5. С. 77-82.
6. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее // Consilium medicum Ukraina. – 2008; 1.
7. Никонов В.В., Павленко А.Ю. Метаболическая терапия гипоксических состояний. // Медицина неотложных состояний. – 2009; 3-4: 22-23.

8. Приходько В.Ю. *Метаболическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях* // Ліки України. – 2009; 4 (130).

9. *Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology* // *European Heart Journal*. – 2006; 27: 1341–1381.

10. Никонов В.В., Нудьга А.Н., Ковалева Е.А. и др. *Анализ применения Мексикора у больных с острым коронарным синдромом* // *Медицина неотложных состояний*. – 2008; 2 (15).

11. Вакалюк І.П., Ковтун Ю.С. *Ефективність застосування Мексикору у відновному лікуванні хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда* // Ліки України. – 2010; 2 (138): 58–62.

12. ЕнаЛ.М., Кузнецова С.М., Егорова М.С. *Особенности лечения метаболическими цитопротекторами пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт* // Ліки України. – 2010; 5 (141).

13. Скибун В.М., Ховака В.В., Корпачева-Зінич О.В. та ін. *Використання препарату Мексикор® у комплексній терапії психосоматичних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу* // *Международный эндокринологический журнал*. – 2010; 7 (31).

#### Резюме

**Липатникова А.С., Холина Е.А., Сидоренко Ю.В.** *Метаболическая терапия в кардиологии: за и против.*

В статье приведены результаты исследования препарата мексикор у 44 больных со стабильной стенокардией напряжения II и III функционального класса. Всем пациентам на фоне стандартной терапии был назначен мексикор в дозе 400мг/сут. По результатам исследования видно, что мексикор является эффективным кардиометаболическим и антиишемическим препаратом при ССН и, в сочетании с базисной терапией, существенно усиливает эффект основных средств, повышает толерантность к физической нагрузке и приводит к уменьшению частоты и интенсивности ангинозных приступов.

**Ключевые слова:** метаболическая терапия, кардиопротекция, нестабильная стенокардия, мексикор.

#### Summary

**Lipatnikova A.S., Cholina E.A., Sydorenko Y.V.** *Metabolic therapy in cardiology: for and against.*

The article presents the results of the Mexicor drug study in 44 patients with stable angina pectoris of II and III functional class. All patients on a background of standard therapy were assigned mexicor in a dose of 400 mg / day. Based on the results of the study, it is clear that mexicor is an effective cardiometabolic and anti-ischemic drug in CCS and, in combination with basic therapy, significantly enhances the effect of fixed assets, increases tolerance to physical activity and leads to a decrease in the frequency and intensity of anginal attacks.

**Key words:** metabolic therapy, cardioprotection, unstable angina, mexicor.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая*

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ  
ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ, С АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО  
ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО  
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

**Н. С. Сидорова, Я. А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Введение**

Печень, как «основная лаборатория организма», постоянно сталкивается с множеством потенциально токсических веществ, которые поступают в организм самыми разными путями, преимущественно через желудочно-кишечный тракт, а детоксикационная функция является одним из наиболее важных назначений этого органа. Алкоголь, лекарства, промышленные и бытовые токсины – все это факторы, которые могут повреждать печень, несмотря на ее высокую регенераторную способность и значительные адаптивные возможности [1, 3].

Актуальность лекарственных поражений печени во фтизиатрии обусловлена необходимостью полихимиотерапии туберкулезной болезни, что создает высокую медикаментозную нагрузку на больного, и более всего ее испытывает печень, осуществляя метаболизм туберкулостатиков и патогенетических средств. Противотуберкулезные препараты изониазид, рифампицин, пипразинамид, этионамид, протионамид, обладают значительной гепатотоксичностью, этамбутол, микобутин и другие – меньшей [2, 4, 11]. Лекарственные гепатиты у больных туберкулезом относят к категории преимущественно токсических побочных реакций химиотерапии. Частота развития лекарственных поражений печени при туберкулезе по результатам исследований составляет 15-20 %.

Развитию хронического токсического поражения печени (ХТПП) также способствует наличие сопутствующей патологии у больного туберкулезом, такой как анемия хронического состояния, которая встречается у пациентов с хронической активацией клеточного иммунитета и продолжается 1-2 месяца [10].

Анемия хронического заболевания (АХЗ) занимает второе место после железодефицитной анемии по частоте развития. Причиной развития являются инфекции, воспалительные процессы, новообразования и др., что может привести к гепатологическим реакциям в патогенезе хронических болезней. Считается, что ведущую роль в развитии такой анемии играют изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов, либо их неадекватная продукция костным мозгом. Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , интерлейкины), фактор некроза опухоли- $\alpha$ , уровень и активность которых существенно возрастает при многих хронических заболеваниях внутренних органов, а также клеток ретикулоэндотелиальной системы. Одним из патогенетических механизмов АХЗ также считают перераспределение железа в клетки макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных (инфекционных и неинфекционных) или опухолевых процессах. На необратимость процесса будет указывать: тяжесть и активность течения основного заболевания, стойкое течение гипо- и нормохромной анемии, умеренное снижение Hb (80-100 г/л), отсутствие эффекта от применения антианемических средств и улучшение показателей крови при использовании в лечении основного заболевания [7, 8].

Анемия при хронической (коморбидной) патологии обычно развивается через две недели активного патологического процесса и носит гипо- и нормохромный характер при снижении уровня сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и повышенным содержанием ферритина сыворотки, что является увеличением запаса железа в депо. Достоверным показателем АХЗ является содержание сывороточного ферритина более 100 мкг/л.

Анемия оказывает нежелательное влияние на качество жизни больных, вызывает снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке и сопровождается различными симптомами (одышка, головокружение, плохой аппетит и т. д.). Гипоксия, как следствие анемии, занимает одно из ведущих мест в развитии осложнений и прогрессировании хронических заболеваний печени и является одной из причин, усугубляющих поражение печени. Поэтому мы посчитали необходимым изучить клинико-биохимические показатели у больных с хроническим токсическим пораже-

нием печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких.

**Цель работы:** оценка клинико-биохимических показателей у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких, основываясь на современных клинико-инструментальных методах исследования.

### **Материалы и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 32 больных с хроническим токсическим поражением печени (ХТПП), с анемией хронического заболевания (АХЗ), перенесших инфильтративный туберкулез легких в возрасте от 20 до 59 лет. У наблюдаемых нами больных были выявлены гепатотоксические реакции на противотуберкулезную терапию различного характера и степени тяжести.

Для постановки диагноза гепатита и оценки функционального состояния печени применялся комплекс лабораторных исследований, включающий общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты: количественное определение общего билирубина и его прямой фракции, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холестерина, триглицеридов (ТГ), концентрации белка и др. У всех обследованных больных было исключено вирусное поражение печени при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) крови на наличие маркёров вирусных гепатитов. Учитывалось отсутствие приема алкоголя в анамнезе [5].

Для подтверждения анемии хронического заболевания оценивали: уровень гемоглобина (Hb), гематокрит (Ht), количество ретикулоцитов, уровень железа сыворотки (Fe), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) [6]. У всех пациентов в анамнезе имелся впервые диагностированный инфильтративный туберкулез легких. Все пациенты завершили основной курс лечения – 6 месяцев (180 доз) основными противотуберкулезными препаратами. В интенсивной фазе – 2 месяца 4 антибактериальных препарата (изониазид – 0.3, рифампицин – 0.6, пиразинамид – 2.0, этамбутол – 1.6), в поддерживающей фазе – 4 месяца 2 антибактериальными препаратами (изониазид – 0.3, рифампицин – 0.6).

Полученные цифровые данные обрабатывали математически с помощью стандартных пакетов прикладных программ (Microsoft®

Windows xp Professional, Microsoft® Office 2007, Statistica 6,0) на персональном компьютере Intel Core Duo 2,0 GHz.

### Полученные результаты и их обсуждение

Клиническая картина коморбидной патологии характеризовалась наличием жалоб на: усталость (99 %), слабость (100 %), снижение работоспособности и эмоционального тонуса (100 %), повышенная утомляемость (99 %), снижение аппетита (99 %), приступы сердцебиения, особенно при физической нагрузке (31 %), одышка и снижение толерантности к физической нагрузке (71 %), тяжесть в правом подреберье (81 %), на боль в правом подреберье постоянного характера жаловалось 13 % пациентов, периодического характера – 31 %, субиктеричность склер и кожи (77,3 %), потемнение мочи (6,5 %), обесцвечивание стула (8,4 %), тошноту (46 %), рвоту (27 %) (таблица 1).

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных с ХТПП и анемией на фоне перенесенного туберкулеза легких

| Жалобы и симптомы                                                              | Количество больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                                                | Абс.                                                                      | %   |
| Общая слабость                                                                 | 32                                                                        | 99  |
| Усталость                                                                      | 32                                                                        | 100 |
| Повышенная утомляемость                                                        | 32                                                                        | 99  |
| Снижение эмоционального тонуса и работоспособности                             | 32                                                                        | 100 |
| Снижение аппетита                                                              | 31                                                                        | 99  |
| Тяжесть в правом подреберье                                                    | 25                                                                        | 81  |
| Боль в правом подреберье:<br>постоянного характера<br>периодического характера | 41                                                                        | 13  |
|                                                                                | 10                                                                        | 31  |
| Приступы сердцебиения, особенно при физической нагрузке                        | 10                                                                        | 31  |
| Тошнота                                                                        | 15                                                                        | 46  |
| Рвота                                                                          | 9                                                                         | 27  |

При объективном обследовании общее состояние больных было расценено, как средней тяжести. У большинства больных обнаруживали субиктеричность склер и кожи (77,3 %). При этом отмечена голубоватость склер, положительный симптом Высоковича, у час-

ти пациентов обнаруживали темно-коричневые глыбки пигмента (20 %), свидетельствующие о давности желтухи. Кожа у больных отличалась сухостью (80 %), у части больных (31,1%) обнаруживались расчесы (проявления холестаза); у всех больных отмечена обложенность языка разной интенсивности. Пальпаторно отмечена гепатомегалия у 97 % наблюдаемых пациентов, нижний край печени выступал на 2-4 см из-под реберной дуги, умеренной плотности, край печени чаще был заокруглен, тупой, чувствительный при пальпации; у части больных (35 %) пальпировался нижний полюс селезенки. Положительные симптомы Ортнера-Грекова, Керра отмечены у 69,9 % больных (таблица 2).

Таблица 2

**Объективные данные у больных с ХТПП и анемией на фоне перенесенного туберкулеза легких**

| Объективные данные                                            | Количество больных ХВГВ на фоне ХНХ |      |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------|
|                                                               | Абс.                                | %    |
| Субиктеричность кожи и склер                                  | 25                                  | 77,3 |
| Темно-коричневые глыбки пигмента на склерах                   | 6                                   | 20   |
| Сухость кожи                                                  | 26                                  | 80   |
| Расчесы                                                       | 10                                  | 31,1 |
| Обложенность языка                                            | 32                                  | 100  |
| Положительные симптомы: Керра, Ортнера                        | 21                                  | 69,9 |
| Гепатомегалия: край печени выступает из-под реб. Дуги на 3 см | 31                                  | 97   |
| Пальпация печени: болезненная                                 | 5                                   | 15   |
| Безболезненная                                                | 21                                  | 67   |
| Спленомегалия                                                 | 11                                  | 35   |

При ультразвуковом исследовании признаки умеренного увеличения печени и повышение ее эхогенности обнаруживали у 99 % больных, неоднородность строения паренхимы. Изменение сосудистого рисунка выявлено у 79 % больных, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени, у части больных (32 %) – расширение внутрпеченочных желчных протоков. У всех наблюдаемых пациентов не выявлено признаков обтурации желчевыводящих путей.

На рентгенограммах ОГК у обследованных больных определялось рассасывание и уплотнение инфильтративно-очаговых изме-

нений, рубцевание полостей деструкции, на их месте определялись звездчатые рубцы и линейный фиброз.

Диагностические критерии АХЗ: выраженная астенизация организма, учитывая, что туберкулез – это длительный вялотекущий воспалительный процесс; данные лабораторных исследований (умеренный лейкоцитоз, эритроциты: уровень гемоглобина (Hb) снижен – анемия до умеренной (Hb 80 г/л) степени тяжести; гематокрит (Ht) снижен; нормоцитарная/нормохромная анемия; количество ретикулоцитов в крови в норме или немного повышено; биохимический анализ крови: уровень железа сыворотки (ЖС) нормальный или умеренно снижен; общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) в норме или снижена.

Таблица 3

**Биохимические показатели у больных с ХТПП, С АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких**

| Биохимические показатели        | Норма       | Больные, находившиеся под наблюдением | P     |
|---------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------|
| Билирубин:                      |             |                                       |       |
| -общий                          | 12,2 – 20,5 | 38,9±2,2                              | <0,01 |
| -прямой                         | 3,2 – 3,5   | 22,3±1,9                              |       |
| -непрямой (мкмоль/л)            | 9,0 – 15,0  | 16,6±2,0                              |       |
| АлАТ (ммоль/год л)              | 0,3 – 0,68  | 2,89±0,12                             | <0,05 |
| АсАТ (ммоль/год л)              | 0,2 – 0,54  | 2,7±0,13                              | <0,05 |
| Тимоловая проба (ед.)           | 4,0±0,1     | 8,8±0,05                              | <0,05 |
| ЩФ (ммоль/л)                    | 128±0,12    | 149±0,1                               | <0,05 |
| ГТПП (мкмоль/л)                 | 32±0,1      | 45,2±2,2                              | <0,05 |
| Холестерин (ммоль/л)            | 4,85±0,13   | 6,9±0,11                              | <0,05 |
| β-липопротеиды                  | 3,2±0,08    | 0,89±0,09                             | <0,05 |
| ЛДГ <sub>4+5</sub> мкмоль/л*сек | 0,12±1,01   | 0,46±0,9                              | <0,05 |

**Примечание:** в таблице P достоверность разницы относительно нормы.

При биохимическом обследовании выявлена умеренная гипербилирубинемия (38,9 мкмоль/л), преимущественно за счет повышения прямой фракции, гипертрансфераземия – активность АлАТ в среднем до 3,1 мкмоль/л\*час, АсАТ – в среднем 2,7 мкмоль/л\*час (умеренно выраженный цитолитический синдром), повышения показателя тимоловой пробы до 8,8 Ед, умеренная гипоальбуминемия – до 30 г/л. У 60 % больных отмечалось уме-

ренное повышение активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) (149 Ед/л) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГТП) (45,2 Ед/л), что свидетельствует о наличии у этих больных компонента внутрипеченочного холестаза. Также у части больных отмечалось повышение количества «анаэробных» фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – ЛДГ4+5 (0,46 мкмоль/л\*сек). У 60 % больных выявлены изменения липидного спектра крови – повышение концентрации холестерина (до 6,9 ммоль/л), что превышает показатель нормы в 1,9 раз, снижение  $\beta$ -липопротеидов высокой плотности (0,89 ммоль/л) в сыворотке крови (таблица 3).

Таким образом, у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких нами отмечена типичная клиническая симптоматика гепатита, проявляющаяся наличием астеновегетативного синдрома: слабость, недомогание, снижение работоспособности, снижение эмоционального тонуса, нарушение сна, приступы сердцебиения, особенно при физической нагрузке, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке; синдрома умеренной гепатоспленомегалии; синдрома «правого подреберья»: наличие боли и тяжести в области печени; синдрома желтухи: субиктеричность кожных покровов и склер, голубоватость склер; диспептического синдрома: наличие тошноты, у части больных рвота, обложенность языка беловато-желтым налетом. Биохимическое исследование позволило установить умеренное повышение всех изученных показателей, что отражает среднюю степень активности процесса, наличие холестатического компонента отражает повышение ГТП, ЩФ, общего холестерина и снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови.

### **Выводы**

1. Больные с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких предъявляли жалобы на слабость, повышение утомляемости, снижение работоспособности, тяжесть и болезненность в области правого подреберья, субиктеричность кожных покровов и склер, тошноту, нарушение сна.

2. Биохимические показатели у обследованных больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких характеризовались умеренно выраженной гипербилирубинемией, преимущественно за счет прямой фракции, умеренной гипертрансфераземией, повышением показателя тимоловой пробы, содержания

«анаэробных» фракций ЛДГ4+5 в сыворотке крови. При этом обращает внимание значительное количество частоты встречаемости у обследованных больных синдрома холестаза, у этих пациентов отмечались повышенный уровень холестерина и ЛПВП в сыворотке крови, значительное повышение активности экскреторных ферментов – ГГТП и ЩФ.

3. По данным сонографического исследования органов брюшной полости установлено наличие увеличения размеров печени, неравномерность ее контуров, повышение эхогенности паренхимы, размытый или стертый сосудистый рисунок, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени. У части больных – расширение внутрипеченочных протоков.

4. Перспективой дальнейших исследований является изучение аспектов иммунологической реактивности организма у больных с ХТПП, с АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких.

### Литература

1. Антоненко О. М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / О. М. Антоненко // *Медицинский совет*. – 2013. – № 6. – С. 45-51.

2. Вольф С. Б. Медикаментозные поражения печени при полихимиотерапии туберкулеза / С. Б. Вольф, Д. С. Суханов, М. Г. Романцов // *Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2009. – № 1 – С. 172-176.

3. Дрель В. Ф. Морфофункциональные изменения в печени при физической нагрузке на фоне токсического гепатита / В. Ф. Дрель, А. А. Виноградов // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 96-99.

4. Ильченко Л. Ю. Лекарственная болезнь печени / Л. Ю. Ильченко, Т. И. Корович // *Роль гепатопротекторов в ее терапии*. – *Медицинский совет*. – 2013. – № 10. – С. 32-37.

5. Камышников В. С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике* / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 896 с.

6. Кишкун А. А. *Руководство по лабораторным методам диагностики* / А. А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 780 с.

7. Королева Л. Р. *Современные гепатопротекторы* / Л. Р. Королева // *Российский медицинский журнал*. – 2005. – № 2. – С. 35-37.

8. Новик А. А. *Анемия (от А до Я). Руководство для врачей* / А. А. Новик, А. Н. Богданов. – СПб.: Нева, 2004. – 250 с.

9. Подымова С. Д. *Болезни печени* / С. Д. Подымова. – [3-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Медицина, 1998. – 864 с.

10. Рукавицын О. А. *Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути их коррекции* / О. А. Рукавицын // *Онкогематология*. – 2016. – № 1. – С. 37-46.

11. *Сравнительная эффективность лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп при экспериментальном токсическом гепатите* / А. Н. Тауки, В. Н. Федоров, З. А. Куница [и др.] // *Российский медико-биологический вестник им. академики И. П. Павлова*. – 2010. – № 1. – С. 66-73.

### Резюме

**Сидорова Н. С., Соцкая Я. А.** *Клинико-биохимические особенности у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких.*

Лекарственные гепатиты у больных туберкулезом относят к категории преимущественно токсических побочных реакций химиотерапии. Развитию хронического токсического поражения печени также способствует наличие сопутствующей патологии у больного туберкулезом, такой как анемия хронического состояния, которая встречается у пациентов с хронической активацией клеточного иммунитета и продолжается 1-2 месяца. В данной статье представлены клинико-биохимические показатели у больных с хроническим токсическим поражением печени, с анемией на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, туберкулез, анемия, хронические заболевания, сонографическое исследование, унифицированные методы.

### Summary

**Sidorova N. S., Sotskaya Y. A.** *Clinical and biochemical features in patients with chronic toxic liver damage, with anemia of a chronic disease against a background of pulmonary tuberculosis.*

Medicinal hepatitis in patients with tuberculosis is classified as predominantly toxic adverse reactions of chemotherapy. The development of chronic toxic liver damage is also facilitated by the presence of concomitant pathology in a patient with tuberculosis, such as chronic anemia, which occurs in patients with chronic activation of cellular immunity and lasts 1-2 months. This article presents clinical and biochemical indices in patients with chronic toxic liver damage, with anemia on the background of transferred infiltrative pulmonary tuberculosis.

**Key words:** toxic hepatitis, tuberculosis, anemia, chronic diseases, sonographic examination, unified methods.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовой*

**ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА  
ГЕПАДИФА НА ПОКАЗАТЕЛИ АДЕНИОВОЙ СИСТЕМЫ У  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ,  
СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ  
ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ**

**И.А. Шаповалова**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Введение**

В настоящее время все большую распространенность приобретают сочетанные хронические патологические состояния, в том числе и заболевания гастроэнтерологического профиля [9, 24]. Клинический опыт показывает, что при наличии хронической патологии печени, вследствие плотных морфологических и функциональных взаимосвязей этого органа с желчевыводящими путями, как правило, возникает также хронический воспалительный процесс в желчном пузыре в виде хронического некалькулезного холецистита (ХНХ), что предоставляет возможность констатировать сочетанное хроническое заболевание органов гепатобилиарной системы (ГБС) [4, 16]. При этом довольно часто при хронических воспалительных процессах в ГБС в то же время отмечается патология, которая связана с нарушением обмена веществ и метаболического гомеостаза в целом, и прежде всего, ожирение (Ож) [14, 23]. Ож в настоящее время считают очень распространенной, и нередко прогрессирующей болезнью, которая отрицательно влияет на течение других заболеваний вследствие существенных метаболических нарушений, и особенно, развития у больных инсулинорезистентности [19, 25].

В условиях экологически неблагоприятных регионов Украины и других стран СНГ с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками у значительной части населения существенно страдает функциональное состояние печеночной паренхимы вследствие негативного влияния токсичных соединений, что обуславливает повышенный уровень заболеваемости хроническими токсическими гепатитами (ХТГ) [1, 13]. В патогенезе ХТГ также значи-

тельную роль играют медикаментозные препараты при их длительном употреблении, средства бытовой химии, консерванты и красители, которые входят в состав пищи, а у части пациентов – также злоупотребления алкогольными напитками [6]. Исходя из этого, можно считать важным углубленное изучение патогенеза коморбидной патологии в виде ХТГ, сочетанного с ХНХ на фоне Ож, и исходя из этого, разработку рациональных подходов к лечению такой сочетанной болезни. Ранее нами детально изучены некоторые метаболические нарушения при данной сочетанной патологии, в частности дисбаланс соотношения прооксидатных и антиоксидатных свойств крови [20].

При оптимизации лечения больных ХТГ, совмещенным с ХНХ на фоне Ож, наше внимание привлек новый гепатопротекторный метаболически активный препарат гепадиф [2, 3]. Выявлена эффективность гепадифа как гепатопротектора при хронических диффузных заболеваниях печени [15], в лечении НАСГ на фоне абдоминального ишемического синдрома [3], а также метаболического синдрома у детей [8]. В наших предыдущих работах было установлено положительное влияние гепадифа на показатели эндогенной „метаболической“ интоксикации, снижения интенсивности процессов липопероксидации и усиление активности факторов антиоксидатной защиты при ХТГ, сочетанном с ХНХ на фоне Ож [21, 22]. Поэтому можно считать перспективным дальнейшее изучение особенностей фармакологического действия гепадифа при данной коморбидной патологии. В этом плане мы считали, в частности, целесообразным проанализировать влияние гепадифа на показатели адениловой системы (АС).

Известно, что АС в настоящее время считается очень важной в плане поддержки основных направлений энергетического гомеостаза и тесно связана с процессами сохранения жизнедеятельности организма, в то время как при выраженных сдвигах концентрации адениновых нуклеотидов (АН) возникают процессы некробиоза и апоптоза клеточных элементов [11, 12]. АС состоит из пула макроэргических веществ в виде АТФ, АДФ и АМФ, из которых АТФ является наиболее важным, универсальным соединением, которая составляет около 75% всех АН [5, 12]. Установлено, что при многих патологических состояниях отмечается снижение концентрации АТФ в крови и одновременно энергетического заряда клетки, что свидетельствует о развитии синдрома гипоэнергетизма [5].

**Целью нашего исследования** стало изучение возможного влияния метаболически активного препарата гепадифа на показатели АС у больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож.

### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось две группы больных ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож по 32 человека в каждой, которые были рандомизированы по возрасту, полу и тяжести течения ХТГ. Возраст больных составлял от 28 до 52 лет, лиц мужского пола было 39 (60,9%), женского - 25 (39,1%). Все больные, которые были под наблюдением, постоянно проживающих в крупном промышленном регионе Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды экологически вредными веществами, что негативно влияет на состояние их здоровья [13]. Диагноз хронической сочетанной патологии ГБС в виде ХТГ и ХНХ был установлен в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 2005 г.) на основании данных анамнеза, клинического и инструментального (сонографическое обследование органов брюшной полости) обследования, с обязательным учетом данных общепринятых биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени [17]. Степень Ож определяли на основании вычитания индекса массы тела [19] и оценке средней кожно-жировой складки. При этом при значениях ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> диагностировали Ож I степени, при ИМТ 35,0–39,0 – Ож II степени, при ИМТ более 40,0 – III степени [23]. В соответствии с этими градациями среди обследованных пациентов было 38 (59,4%) лиц с Ож II степени и 26 (40,6%) – с Ож III степени.

С целью исключения вирусного поражения печени в течение периода лечения было проведено двукратное исследование сыворотки крови обследованных на маркеры вирусных гепатитов (ВГ): В, С и D с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При положительных результатах ИФА на наличие тех или иных маркеров ВГ больные были исключены из дальнейшего обследования. До исследования не привлекали лиц, имеющих опыт использования наркотических веществ.

Больные ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож обеих групп получали общепринятую терапию, которая включала рациональную диету согласно рекомендациям [17], дезинтоксикационную терапию,

эссенциальные фосфолипиды (преимущественно эссенциале Н), спазмолитики, антиоксиданты (витамины С и Е) [4]. Больные основной группы дополнительно в качестве гепатопротектора получали гепадиф по 1 флакону в 5% растворе глюкозы 400,0 внутривенно капельно 1 раз в сутки на протяжении 10 суток, далее по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30-40 суток подряд.

При проведении исследования определяли биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени унифицированными методами [18]. Это обследование включало определение общего билирубина и его фракций (свободной и связанной), активности сывороточных аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) экскреторных ферментов (щелочная фосфатаза - ЩФ и гаммаглутамилтранспептидаза - ГГТ), показателя тимоловой пробы, уровня холестерина и  $\beta$ -липопротеидов, общего белка и белковых фракций. Для реализации цели работы проводили исследование показателей АС крови методом тонкослойной хроматографии с применением стандартных пластин "Silufol" [7].

Статистическую обработку полученного в ходе исследования цифрового материала, осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3200+ путем одно- и многофакторного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Windows professionalxp, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof и Statistica 5.5). При этом обязательно учитывали основные принципы использования статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [10].

### **Полученные данные и их обсуждение**

До начала лечения у всех обследованных больных ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож, была типичная клиническая картина. Они жаловались на общую слабость, отсутствие аппетита, неустойчивость настроения, повышенную утомляемость, эмоциональную лабильность, бессонницу, повышенную раздражительность, головную боль, повышение температуры тела, тошноту, горечь во рту, чувство тяжести или ноющую боль в правом подреберье, нередко - зуд кожи. При объективном обследовании мы выявляли умеренную иктеричность склер и субиктеричность кожи, обложенность языка грязным серым или белым налетом, гепатоспленомегалию, чувствительность края печени при пальпации. По данным биохимического обследования, которые характеризуют функциональное состояние печени у обследованных больных отмечалось умеренное

повышение содержания уровня общего билирубина в сыворотке крови, увеличение количества фракции прямого (связанного) билирубина, активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ, показателя тимоловой пробы, у части больных – также активности экскреторных ферментов – ЩФ и ГТПП, уровня холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови. Индивидуальный анализ позволил установить, что именно у больных с клинико-биохимическими признаками обострения одновременно ХТГ и ХНХ отмечается наиболее выраженная клиническая симптоматика и сдвиги со стороны биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печеночной паренхимы. При изучении показателей АС было констатировано наличие четко выраженного дисбаланса, а именно наличие сдвигов как концентрации отдельных АН в крови, так и нарушение соотношения между ними (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели АС у обследованных больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож до начала лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели АС  | Норма           | Группы обследованных больных |                      | Р     |
|----------------|-----------------|------------------------------|----------------------|-------|
|                |                 | основная (n=32)              | сопоставления (n=32) |       |
| АТФ (мкмоль/л) | 688,0 $\pm$ 6,7 | 537,0 $\pm$ 6,8***           | 543,0 $\pm$ 6,3***   | P<0,1 |
| АДФ (мкмоль/л) | 230,0 $\pm$ 5,2 | 268,0 $\pm$ 4,2*             | 262,0 $\pm$ 3,9*     | P<0,1 |
| АМФ (мкмоль/л) | 53,0 $\pm$ 2,3  | 71,2 $\pm$ 3,1**             | 68,4 $\pm$ 3,1**     | P<0,1 |
| ЕЗЕ            | 2,43 $\pm$ 0,06 | 1,68 $\pm$ 0,05*             | 1,74 $\pm$ 0,04*     | P<0,1 |
| АТФ/АДФ        | 2,99 $\pm$ 0,05 | 2,0 $\pm$ 0,04***            | 2,07 $\pm$ 0,03***   | P<0,1 |
| АТФ/АМФ        | 13,0 $\pm$ 0,25 | 7,5 $\pm$ 0,18***            | 7,9 $\pm$ 0,2***     | P<0,5 |

**Примечание:** в табл. 1 и 2 достоверность разницы относительно нормы \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; столбик Р – достоверность различий между соответствующими показателями в основной группе и группе сопоставления.

Из таблицы 1 видно, что концентрация ведущего энергетического соединения – АТФ до начала лечения была существенно снижена в обеих группах обследованных больных - основной и сопоставления. Так, в основной группе пациентов с наличием ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож содержание АТФ в гомогенате эритроцитов периферической крови равнялся (537,0 $\pm$ 6,8) мкмоль/л, что было меньше нормальных значений в среднем в 1,28 раза (норма – (688 $\pm$ 6,7)

мкмоль/л;  $P < 0,001$ ). В группе сопоставления уровень АТФ до начала лечения составлял  $(543 \pm 6,3)$  мкмоль/л, что было в 1,27 раза меньше нормы ( $P < 0,001$ ). Для обследованных нами пациентов было также характерно незначительное повышение содержания АДФ в гомогенате эритроцитов (смотри табл. 1). Так, концентрация АДФ в гомогенате эритроцитов у лиц основной группы равнялась  $(268 \pm 4,2)$  мкмоль/л, то есть кратность увеличения содержания АДФ составляла 1,16 раза (норма  $(230,0 \pm 5,2)$  мкмоль/л;  $P = 0,05$ ). У пациентов группы сопоставления уровень АДФ составлял  $(262,0 \pm 3,9)$  мкмоль/л, что было в 1,14 раза больше нормы ( $P = 0,05$ ). Содержание АМФ в гомогенате эритроцитов до начала проведения лечения также повышался – у пациентов основной группы в 1,34 раза относительно нормальных значений ( $P < 0,01$ ) и составлял в этот период обследования  $(71,2 \pm 3,1)$  мкмоль/л, у больных группы сопоставления – в 1,3 раза и составлял  $(68,4 \pm 3,1)$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ). Показатель ЕЗЕ был достоверно снижен в обеих группах обследованных больных – так, до начала лечения у лиц основной группы показатель ЕЗЕ равнялся  $1,68 \pm 0,05$ , что было в 1,45 раза менее нормы ( $P < 0,05$ ), у пациентов группы сопоставления в этот период обследования показатель ЕЗЕ был в 1,4 раза меньше нормы и составлял  $1,74 \pm 0,04$  (норма  $2,43 \pm 0,06$ ;  $P < 0,05$ ).

Коэффициенты АТФ/АДФ и АТФ/АМФ в связи с существенным снижением содержания АТФ в гомогенате эритроцитов и повышением концентрации в крови АДФ и АМФ были существенно снижены. Так, коэффициент АТФ/АДФ у больных основной группы до начала лечения составлял  $2,0 \pm 0,04$ , что было в 1,49 раза менее нормы ( $P < 0,001$ ), у пациентов группы сопоставления в 1,44 раза ( $P < 0,001$ ) и равнялся  $1,74 \pm 0,04$ . Коэффициент АТФ/АМФ в обследованных больных был уменьшен еще более существенно. Так, у пациентов основной группы коэффициент АТФ/АМФ до начала лечения был равен  $7,5 \pm 0,18$ , что было в 1,73 раза менее нормальных значений для указанного показателя (норма –  $13,0 \pm 0,25$ ;  $P < 0,001$ ); в группе сопоставления –  $7,9 \pm 0,2$ , т. е. в 1,64 раза менее нормы ( $P < 0,001$ ). Следовательно, у пациентов с наличием обострения хронической патологии ГБС на фоне Ож до начала лечения имели место существенные сдвиги со стороны АС, которые характеризовались снижением концентрации наиболее важного соединения – АТФ в гомогенате эритроцитов при умеренном увеличении содержания АДФ и значительном повышении концен-

трации АМФ; при этом энергетический заряд эритрона (ЕЗЕ) был уменьшен, коэффициент АТФ/АДФ и АТФ/АМФ – существенно снижены. В целом полученные данные свидетельствуют о снижении энергетического потенциала организма.

Повторное обследование после завершения курса лечения позволило установить, что в основной группе больных (которая получала гепадиф), в большинстве случаев – у 28 больных (87,5%) достигнута устойчивая клиническая ремиссия заболевания, а у 4 (12,5%) – значительное улучшение состояния здоровья, однако оставался умеренно выраженный астенический синдром. Наряду с ускорением ликвидации клинической симптоматики обострения заболевания, у больных основной группы, которая получала гепатопротекторный препарат гепадиф, отмечено положительное влияние данного препарата на биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени. В группе сопоставления тенденция к нормализации функциональных проб печени была существенно менее выражена, чем у больных основной группы. Поэтому после завершения курса лечения в группе сопоставления сохранялось достоверное повышение уровня прямого (связанного) билирубина (в 2,5 раза относительно нормы и соответствующего показателя основной группы;  $P < 0,05$ ), активности АлАТ – в 2,0 раза ( $P < 0,01$ ) и АсАТ – в 1,7 раза ниже ( $P < 0,05$ ) активности аминотрансфераз в группе сопоставления.

Проведение биохимического исследования после завершения курса лечения позволило установить, что изученные показатели АС у всех пациентов основной группы, которые получали гепадиф, нормализовались, в то время как в группе сопоставления, несмотря на некоторую положительную динамику, содержание основных макроэргических соединений несколько отличалось от нормы (табл. 2). Так, содержание АТФ у пациентов основной группы на момент завершения курса лечения гепадифом равнялся ( $679,0 \pm 6,5$ ) мкмоль/л, то есть достоверно от нормы не отличался, а у лиц группы сопоставления концентрация АТФ в этот период обследования – ( $602,2 \pm 5,9$ ), что в 1,14 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ) и в 1,13 раза меньше соответствующего показателя в основной группе. Таким образом, несмотря на некоторую положительную динамику, в целом уровень ведущей макроэргического соединения, а именно АТФ, в гомогенате эритроцитов периферической крови

обследованных больных группы сопоставления оставался достоверно сниженным на момент завершения лечения. Показательно, что наряду с повышением содержания АТФ в крови, у обследованных пациентов отмечена тенденция к снижению концентрации АДФ в крови. Так, концентрация АДФ в гомогенате эритроцитов пациентов основной группы на момент завершения лечения составляла ( $236 \pm 3,2$ ) мкмоль/л ( $P > 0,1$ ), у лиц группы сопоставления – ( $249,0 \pm 3,3$ ) мкмоль/л, что было больше нормы в 1,1 раза ( $P = 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели АС у обследованных больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож после лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели АС  | Норма           | Группы обследованных больных |                      | P         |
|----------------|-----------------|------------------------------|----------------------|-----------|
|                |                 | основная (n=32)              | сопоставления (n=32) |           |
| АТФ (мкмоль/л) | $688,0 \pm 6,7$ | $679,0 \pm 6,5$              | $602,2 \pm 5,9^*$    | $P < 0,1$ |
| АДФ (мкмоль/л) | $230,0 \pm 5,2$ | $236 \pm 3,2$                | $249 \pm 3,3^*$      | $P < 0,1$ |
| АМФ (мкмоль/л) | $53,0 \pm 2,3$  | $56,1 \pm 2,8$               | $69,6 \pm 2,5^*$     | $P < 0,1$ |
| ЕЗЕ            | $2,43 \pm 0,06$ | $2,32 \pm 0,06$              | $1,89 \pm 0,05^*$    | $P < 0,1$ |
| АТФ/АДФ        | $2,99 \pm 0,05$ | $2,88 \pm 0,05$              | $2,42 \pm 0,03^*$    | $P < 0,1$ |
| АТФ/АМФ        | $13,0 \pm 0,25$ | $12,1 \pm 0,25$              | $8,65 \pm 0,22^*$    | $P < 0,5$ |

Содержание АМФ в крови лиц основной группы в этот период обследования составлял ( $56,1 \pm 2,8$ ) мкмоль/л, что практически соответствовало норме ( $P < 0,05$ ), а у лиц группы сопоставления – ( $69,6 \pm 2,5$ ) мкмоль/л, что было в 1,3 раза больше нормы ( $P < 0,05$ ) и в 1,24 раза превышало значение соответствующего показателя в основной группе. Показатель ЕЗЕ на момент завершения лечения у пациентов основной группы составлял ( $2,32 \pm 0,06$ ), достоверно от нормы не отличалось ( $P > 0,05$ ). У лиц, составлявших группу сопоставления, значение ЕЗЕ равнялось  $1,89 \pm 0,05$ , что было в 1,29 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ) и в 1,23 раза меньше аналогичного показателя в основной группе пациентов ( $P < 0,05$ ). Коэффициенты, характеризующие соотношение между основными макроэргическими соединениями (АТФ/АДФ и АТФ/АМФ) в связи с повышением содержания АТФ в крови и одновременно снижением концентрации АДФ и АМФ, имели тенденцию к увеличению по сравнению с исходным уровнем (табл. 2). В основной группе больных, которые получали

гепадиф, коэффициент АТФ/АДФ после завершения лечения составлял  $2,88 \pm 0,05$ , а коэффициент АТФ/АМФ –  $12,1 \pm 0,25$ , что достоверно от значений нормы не отличалось ( $P > 0,05$ ). У пациентов группы сопоставления в этот период обследование коэффициент АТФ/АДФ равнялся  $2,42 \pm 0,03$ , что было в 1,23 раза меньше нормы и в 1,19 раза менее значений данного коэффициента у лиц основной группы ( $P < 0,05$ ). Коэффициент АТФ/АМФ у лиц группы сопоставления составлял  $8,65 \pm 0,22$ , что было в 1,5 раза меньше нормы и в 1,38 раза меньше соответствующего показателя в основной группе пациентов, что свидетельствовало о сохранении четко выраженного дисбаланса в содержании этих АН в крови этих пациентов.

Таким образом, как видно из полученных данных, при применении метаболически активного препарата гепадифа у больных ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож, отмечается восстановление энергообеспечения организма, что в клиническом плане характеризуется ликвидацией симптоматики обострения хронической патологии ГБС и нормализацией биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени после завершения курса лечения. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически эффективным использование гепадифа при лечении больных ХТГ, совмещенный с ХНХ и Ож.

### **Выводы**

1. В клиническом плане у больных ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож, в период обострения хронического патологического процесса в ГБС, отмечается сочетание диспептического, астено-невротического или астено-депрессивного симптомокомплексов.

2. Для пациентов с ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож, характерно наличие умеренно выраженных нарушений со стороны биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени в виде незначительного повышения уровня общего билирубина за счет фракции прямого билирубина, увеличение активности сывороточных аминотрансфераз – АЛАТ и АсАТ, показателя тимоловой пробы, умеренно выраженное повышение активности в сыворотке крови экскреторных ферментов – ЩФ и ГГТП, а также увеличение содержания холестерина и  $\beta$ -липопротеидов.

3. У обследованных больных на хроническую патологию ГБС на фоне Ож, выявлены существенные нарушения показателей АС, а именно снижение концентрации ведущего макроэргического со-

единения – АТФ в гомогенате эритроцитов периферической крови больных на фоне компенсаторного повышения содержания других АН – АДФ и АМФ, что можно также связать с повышенным распадом АТФ в организме больных в связи с возросшими потребностями в энергии. Интегральный коэффициент ЕЗЕ был закономерно снижен, индексы АТФ/АДФ и АТФ/АМФ – существенно уменьшены.

4. Включение современного гепатопротекторного препарата гепадифа в комплекс лечения больных ХТГ, сочетанным с ХНХ и Ож, способствует улучшению клинической (субъективной и объективной) симптоматики и лабораторных (биохимических) показателей, характеризующих функциональное состояние печени, а также способствует нормализации показателей АС. Это свидетельствует об улучшении энергообеспечения организма пациентов с наличием ХТГ, соединенного с ХНХ и Ож, а в целом о восстановлении метаболического гомеостаза у обследованных больных.

5. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически эффективным применение современного метаболически активного препарата гепадифа при лечении больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож.

### Литература

1. Архій Е.Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату *Непаг Compositum* / Е.Й. Архій, О.М. Пап // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
2. *Гепадиф: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 03.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 726.*
3. Губергеріц Н.Б. *Эффективность гепадифа в лечении неалкогольного стеатогепатита, развившегося вследствие абдоминального ишемического синдрома* / Н.Б. Губергеріц, Е.Ю. Голуб // Клінічна та експериментальна патологія. -Чернівці, 2008. - Т. 7, № 3. - С. 142-146.
4. *Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей* / Под ред. И.В. Маева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
5. Иванов Н.Р. *Обмен веществ и способы его биохимической оценки* / Н.Р. Иванов, В.И. Рубин [2-е изд.]. – Саратов: Изд-во СГУ, 1992. – 286 с.
6. Ивашкин В.Т. *Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя* / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 1. - С. 4-8.

7. Захарова Н.Б. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол / Н.Б. Захарова, В.И. Рубин // *Лабораторное дело*. – 1980. – №12. – С. 735-738.

8. Зелінська Н.Б. Лікування метаболічного синдрому у дітей із застосуванням препарату Гепадиф / Н.Б. Зелінська, Т.М. Бегутова // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2008. – № 1. – С. 71-77.

9. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // *Клиническая медицина*. – 2000. – № 1. – С. 56-58.

10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

11. Майданюк А.В. Аденилові нуклеотиди та біохімічні процеси апоптозу / А.В. Майданюк // *Інтегративна медицина. Актуальні питання профілактики, реабілітації і лікування немедикаментозними методами*. – Київ, 2007. – С. 35 – 36.

12. Мушкамбаров Н.Н. Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. В 3-х томах / Н.Н. Мушкамбаров. – Т.2. Обмен углеводов и энергетический метаболизм. М.: Химия, 1998. [2-е изд.]. – С. 345-652.

13. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // *Довкілля та здоров'я*. – 1997. – № 3. – 33 – 35.

14. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 6 (44). – С. 6-9.

15. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 3. – С. 81-83.

16. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Попова Ю.С. – СПб.: Крылов, 2008. – 192 с.

17. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] – Київ, 2005. – 56 с.

18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990 – 64 с.

19. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // *Сучасна гастроентерологія*. – 2002. – № 4. – С. 4-12.

20. Шаповалова І.О. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 3. – С. 59-61.

21. Шаповалова І.О. Вплив гепадифу на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І.О. Шаповалова // Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. – 2009. – Вип. 18. – 257-267.

22. Шаповалова І.О. Вплив гепадифу на клініко-біохімічні показники та стан ліпเปอร์оксидації у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 1. – С. 67-72.

23. Bouchard C. *The handbook of obesity: etiology and pathophysiology* / C. Bouchard, G.A. Bray // New York: Marcel Dekker Inc., 2009. – 1072 p.

24. Elshtein N. *Polymorbidity in gastroenterological practice* / N. Elshtein // *Acta Medico*. – 2006. – №5. – P. 70-73.

25. Ogden C. *The epidemiology of obesity* / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // *Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087-2102.

### Резюме

**Шаповалова І.А.** Влияние метаболически активного препарата гепадифа на показатели адениловой системы у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения.

Изучено влияние метаболически активного препарата гепадифа на показатели адениловой системы (АС) крови у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне ожирения (Ож). До начала лечения у больных с данной коморбидной патологией выявлены существенные нарушения показателей АС, а именно снижение концентрации АТФ в крови на фоне компенсаторного повышения АДФ и АМФ; интегральный коэффициент ЭЗЭ был закономерно снижен, индексы АТФ/АДФ и АТФ/АМФ – существенно уменьшены. Применение гепадифа в лечении больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож, способствует улучшению клинической (субъективной и объективной) симптоматики и лабораторных (биохимических) показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени, а также способствует нормализации показателей АС.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, гепадиф, лечение.

---

**Summary**

**Shapovalova I.O.** *Influence of metabolic active preparation hepadif on the adenylic system indexes at the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculous cholecystitis on background of obesity.*

Influence of metabolic active preparation hepadif on the adenylic system (AS) indexes at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH), combined with a chronic uncalculous cholecystitis (CUC) on background of obesity (Ob) was studied. To beginning of treatment at the patients with this comorbide pathology substantial violations of AS indexes are exposed, namely decline of concentration ATP in blood on a background the scray increase of ADP and AMP; the ECE integral coefficient was appropriately mionectic, indexes of ATP/ADP and ATP/AMP – substantially diminished. Hepadif application in treatment of patients of CTH combined with CUC on a background Ob provided improvement of clinical (subjective and objective) symptoms and laboratory (biochemical) indexes, which characterize functional liver condition, and also provided normalization of AC indexes.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, chronic non-calculous cholecystitis, obesity, hepatitis, treatment.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Г.П. Победенная*

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКСПИРЕМЕНТАЛЬНОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**



## ОПЫТ УЛУЧШЕНИЯ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

**Е.В. Гордиенко, Е.Ю. Брикман, О.А Бирюкова, О.В. Гусаковская**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### Введение

Патология щитовидной железы – самое распространенное эндокринное заболевание. У женщин патология щитовидной железы встречается в 10 – 17 раз чаще, чем у мужчин и манифестирует в молодом возрасте. Общеизвестно, что тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования центральной нервной системы. Гипотиреоз – симптомокомплекс, возникающий при значительном ограничении поступления в организм тиреоидных гормонов щитовидной железы [2]. Синдром гипотиреоза был впервые описан в 1873 г. В. Галлом. По влиянию на функцию репродукции, гипотиреоз – одна из самых распространенных эндокринных патологий. Дефицит тиреоидных гормонов в антенатальный период приводит к развитию кретинизма. Патологию щитовидной железы связывают с такими нарушениями репродуктивной системы, как преждевременное или позднее половое созревание, аменорея, ановуляция, бесплодие, галакторея вследствие гиперпролактинемии, бесплодие, невынашивание беременности [4, 7]. Любое длительное нарушение функции щитовидной железы влияет на деятельность репродуктивной системы вплоть до прекращения выполнения функции репродукции. По данным Всемирной организации здравоохранения, 30% населения мира имеет риск развития йододефицитных заболеваний [8, 9]. Около 20 млн. человек в мире имеют умственную отсталость из-за дефицита йода [1, 3]. Согласно литературных данных, общая распространенность среди женщин манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2 – 2%, субклинического – 7 – 10%, среди беременных составляет 2% [3, 4]. Главная функция щитовидной железы – обеспечение организма тиреоидными гормонами: трийодтиронином (Т3) и тироксином, или тетраiodтиронином (Т4). Контроль деятельнос-

ти щитовидной железы, синтеза и секреции Т3 и Т4 осуществляется с помощью ТТГ и ауторегуляции. ТТГ – гликопротеидный гормон, синтезируется в базофильных клетках аденогипофиза [5]. В основе гипотиреоза может лежать множество причин. В течение 15 лет (2002-2017 гг.) в городском перинатальном центре г. Луганска проведены и проанализированы исходы 19 беременностей и родов при наличии такой экстрагенитальной патологии, как гипотериоз.

### **Материалы и методы исследования**

Средний возраст беременных с гипотериозом составил  $31 \pm 3,4$  года. Настоящая беременность у 10 (52,6%) из них была первой. У остальных 9 (47,4%) в анамнезе отмечались: перинатальные потери в связи с невынашиванием беременности (преждевременные роды) – 5 (26,3%), самопроизвольные аборты 7 (36,8%). Нами выявлены определенные особенности в анамнезе этих беременных: семейный анамнез отягощен патологией щитовидной железы у 5 (26,3%), анемией невыясненной этиологии у 3 (15,8%). На долю первичного гипотиреоза пришлось подавляющее большинство случаев: 17 из 19 (89,5%). Первичный гипотиреоз был связан с патологией непосредственно в щитовидной железе (врожденный дефект развития щитовидной железы-2, уменьшение объема ее функционирующей ткани после операции – 11, воспаления-3; разрушения опухолью-1). При вторичном, третичном гипотиреозе, снижение функции щитовидной железы происходило из-за нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона или тиреотропин-рилизинг-гормона. Т.е., вторичный или третичный гипотиреоз были гипофизарного /гипоталамического генеза – 2 случая (10,5%) соответственно. В настоящее время эти формы нередко объединяют в одну – вторичный гипотиреоз. Проанализированы особенности анамнеза, клинико-лабораторных данных, заключения смежных специалистов, течения беременности, исхода родов для матери и плода.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

На течение беременности, исход родов существенное влияние оказывала степень тяжести гипотиреоза. Субклиническим считали гипотиреоз при повышении уровня ТТГ, но нормальном уровне Т4. У женщин с субклиническим гипотиреозом, в анамнезе имело место первичное бесплодие в течение  $5 \pm 1,5$  лет, но после терапии L-тироксином беременность наступила быстро, через  $8 \pm 1,5$  месяца. Частота выкидышей в анамнезе у этой группы пациенток

составила 4, причем в половине случаев имела место замершая в ранние сроки беременность. Манифестным считали гипотиреоз при повышенном уровне ТТГ и пониженном Т4, при наличии клинических проявления гипотиреоза. Манифестный дифференцировали, как компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы); и как декомпенсированный. И только в одном случае имел место тяжелый гипотиреоз (осложненный).

По нашим данным у трети пациенток 6 (31,6%) – гипотиреоз развился как результат аутоиммунного тиреоидита. Диагностировали аутоиммунный тиреоидит консультанты-эндокринологи только при наличии триады признаков: снижения концентрации Т4, диффузных изменений структуры щитовидной железы на УЗИ и повышенных титров антител к щитовидной железе. При определении АТ-ЩЖ (АТ к тиреоглобулину – АТ-ТГ и к тиреоидной пероксидазе – АТ-ТПО) у 3 пациенток АТ определялись на фоне нормальной структуры и функции щитовидной железы, но у всех шести пациенток беременность осложнилась угрозой самопроизвольного выкидыша в сроке до 22 недель. Изучив данные литературы, мы не обнаружили единого мнения о роли антитиреоидных антител в качестве маркеров невынашивания беременности: женщины с повышенным титром антитиреоидных антител имеют субклинический гипотиреоз, приводящий к невынашиванию беременности [4]. Однако, по другим данным антитиреоидные АТ – маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не непосредственная причина невынашивания беременности [6]. Антитиреоидные АТ являются периферическими маркерами нарушений функции Т-клеток, связанных с недостаточностью или дефектом Т-супрессоров и усилением влияния Т-хелперов на В-лимфоциты, выражающимися в превращении последних в плазматические клетки с образованием антител. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы приводят к тому, что женщины-носительницы антител беременеют в старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания (согласно данным литературы, титр антитиреоидных АТ достигает пика к 31 – 35 годам и снижается к 36 – 40 годам) [1]. А средний возраст наших пациенток  $31 \pm 3,4$  года. А мы знаем, что во время беременности происходят дополнительная стимуляция щитовидной железы и потенцирование дефицита йода в организме матери и плода. Механизмами, стимулирующими щитовидную железу и

приводящими к недостатку йода у беременных являются: гиперпродукция хорионического гонадотропина; повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина; увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и почечного клиренса, усиливающие экскрецию йода. Из 19 женщин с гипофункцией щитовидной железы беременность осложнилась: ранним гестозом у 8 (42%), что в 11 раз выше общепопуляционного; сочетанным поздним гестозом у 7 (36,8%) в 3 раза выше общепопуляционного; дистрессом плода при беременности у 5 (26,3%), задержкой внутриутробного развития плода у 8 (42%), при общепопуляционном уровне патологии внутриутробного плода - 15-18%. Вся вышеперечисленная патология требовала длительной и неоднократной госпитализации в отделение патологии беременных, лечение экстрагенитального заболевания и осложнений беременности. Все беременные принимали L-тироксин, по структуре идентичный тироксину человека. Это позволило поддерживать стойкий эутиреоз при его приеме 1 раз в день. Учитывая высокую биодоступность L-тироксина (более 80%) и длительный период полужизни (7 суток), проводилась стимуляция физиологической продукции тироксина при регулярном применении. Точным критерием компенсации гипотиреоза являлся уровень ТТГ. Контроль уровня ТТГ и Т4 проводили каждые 8 – 10 недель.

При анализе осложнений родов установлено: частота преждевременных родов в 5 раз выше общепопуляционного и составила 5 случаев (26,3%), дискоординации родовой деятельности составила 7 случаев (36,8%). У новорожденных от матерей с гипотиреозом развитие перинатального поражения ЦНС наблюдалось у каждого второго новорожденного, анемия имела место у 3 (15,8%) новорожденных, у двух новорожденных (10,5%) определены функциональные нарушения эндокринной системы – врожденный гипотиреоз.

### **Выводы**

1. В группу риска по развитию гипотиреоза следует отнести женщин, у которых: в семейном анамнезе заболевания щитовидной железы, анемия; сахарный диабет; нарушения функции щитовидной железы в прошлом с оперативным лечением или терапией радиоактивным йодом-131.

2. При гипотиреозе любой этиологии показана заместительная терапия L-тироксином. L-тироксин – золотой стандарт лечения гипотиреоза, под контролем уровня ТТГ

3. При беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает на 50%, поэтому дозу L-тироксина следует увеличить на 50 мкг/сут сразу, как только диагностирована беременность, в случае компенсированного гипотиреоза.

4. Критериями адекватной заместительной терапии во время беременности являются низконормальный уровень ТТГ и высоконормальный уровень Т4.

5. Несмотря на проведенную терапию, наиболее частыми осложнениями у новорожденных в раннем неонатальном периоде выявлены: недоношенность, функциональные нарушения эндокринной системы, перинатальное поражение ЦНС.

#### Литература

1. Бесплодие и гипотиреоз / С.Г. Перминова, М.Х. Ибрагимова, Т.А. Назаренко, Т.В. Каширова, В.В. Фадеев // Проблемы женского здоровья. – 2008. – № 3 (2). – С. 65-75.

2. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщин. Пособие для врачей / В.В. Фадеев, С.Г. Перминова, Т.А. Назаренко [и др.]. – Москва: ООО «Энни» МАИ- ПРИНТ, 2009.

3. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза / В.В. Фадеев // Земский врач. – 2010. – № 2. – С. 6 – 13.

4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – С. 62 – 151.

5. Радзинский В.Е. Акушерство: Учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс. – М.: ГЭО ТАР-Медиа, 2016. – С. 23 – 814.

6. Гилязутдинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова. – М.: МЕДпресс-информ. – 2006. – С. 17-30, 58-81.

7. Дедов И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. – [2-е изд.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 43–113.

8. Stagnaro-Green A. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander. – 2011. – P. 125 – 181.

9. Weetman A.P. Thyroid function – effects on mother and baby unraveled / A.P. Weetman // Nat. Rev. Endocrinol. – 2012 – №8 – P. 69-70

## Резюме

Гордиенко Е.В., Брикман Е.Ю., Бирюкова О.А., Гусаковская О.В. *Опыт улучшения исхода беременности при гипотиреозе.*

В группу риска по развитию гипотиреоза следует отнести женщин, у которых: в семейном анамнезе заболевания щитовидной железы, анемия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы. При гипотиреозе любой этиологии показана заместительная терапия L-тироксина. При беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает на 50%, поэтому дозу L-тироксина следует увеличить на 50 мкг/сут сразу, как только диагностирована беременность, в случае компенсированного гипотиреоза. Несмотря на проведенную терапию, наиболее частыми осложнениями у новорожденных в раннем неонатальном периоде выявлены: недоношенность, функциональные нарушения эндокринной системы, перинатальное поражение ЦНС.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, беременные, L-тироксин.

## Summary

Gordienko H.V., Brickman H.Yu., Biryukova O.A., Gusakovskaya O.V. *Experience of improvement of pregnancy outcome in hypothyroidism Опыт улучшения исхода беременности при гипотиреозе.*

At risk for the development of hypothyroidism include women who have: a family history of thyroid disease, anemia, diabetes, disorders of thyroid function. In hypothyroidism of any etiology are shown, replacement therapy with L-thyroxin. During pregnancy the need for thyroid hormones increases by 50%, so the dose of L-thyroxine should be increased by 50 mg/day as soon as pregnancy is diagnosed, in case of compensated hypothyroidism. Despite the conducted therapy, the most frequent complications in newborns in the early neonatal period were prematurity, functional disorders of the endocrine system, perinatal CNS.

**Key words:** hypothyroidism, pregnant women, L-thyroxine.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Симрок*

**ПЕРВИЧНЫЙ ВЫХОД НА ИНВАЛИДНОСТЬ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

С. М. Дюбанов<sup>1</sup>, И.Л. Выприцкая<sup>1</sup>, В.Г. Полякова<sup>1</sup>,  
Л.С. Клишина<sup>1</sup>, Е.В. Назина<sup>1</sup>, В.В. Баранова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы» ЛНР

<sup>2</sup>ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Актуальность**

Пандемия, вызванная распространением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающего синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД), начавшаяся в конце 70-х годов прошлого века и пока еще не достигшая своего апогея, создала новые серьезные проблемы, или, как теперь выражаются, «вызовы» для здравоохранения всех стран [1]. ВИЧ-инфекция близка туберкулезу, их объединяет длительный период латентного или бессимптомного течения, а также длительный период выживания инфицированного человека, а следовательно, и более долгий период существования источника инфекции, помогающий выживанию возбудителя как вида. Такая форма паразитирования создает определенные преимущества для возбудителя, позволяя ему длительно циркулировать в популяции хозяина. Поэтому неудивительно, что вероятность встречи этих двух возбудителей, ВИЧ и микобактерии туберкулеза, в одном человеческом организме в течение его жизни высока [2, 4]. В то же время организм человека, пораженный двумя возбудителями, погибает быстрее, что для потенциального распространения этих возбудителей может быть и плохо, но для человека – еще хуже. Одновременное лечение ВИЧ-инфекции и туберкулеза представляет большую сложность как для врача, так и для пациента [3, 4].

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год в мире было зарегистрировано 10,5 млн. новых случаев туберкулеза (ТБ). В том числе 1,2 млн. человек страдали ВИЧ – ассоциированным туберкулезом (11% из общего числа больных

туберкулезом). При этом за прошедший год в мире умерло 390 000 человек от ВИЧ – ассоциированного туберкулеза, что сохраняет напряжение в ситуации распространенности туберкулеза. Туберкулез остается одной из основных причин смерти людей с ВИЧ: он приводит к четверти всех случаев смерти людей живущих с ВИЧ [10].

ВИЧ-инфекция – хронически прогрессирующий процесс, на поздних стадиях (4А, 4Б, 4В, 5) проявляется вторичными инфекциями. Связанные с ней заболевания с широким полиморфизмом клинических проявлений и различной степенью нарушений функций организма приводят к ограничению жизнедеятельности больных и нередко к инвалидности. Эти состояния обуславливают социальную недостаточность, нарушают социальные связи и интеграцию больного в общество. ВИЧ-инфицированные лица нуждаются в мероприятиях по социальной защите на протяжении всей жизни [5]. У ВИЧ-инфицированных пациентов активный туберкулез может развиваться на любой стадии ВИЧ - инфекции, а в более поздние периоды ВИЧ-инфекции возникает иммуносупрессия, которая приводит к изменению клинической структуры туберкулеза [6, 7, 8]. При этом генерализованные формы туберкулеза заслуживают особого внимания, так как протекают с прогрессированием туберкулеза и иммунодефицитного состояния и приводят к более высоким группам инвалидности [9]. Поэтому течение туберкулеза у пациентов с Коинфекцией: ВИЧ - туберкулез (ВИЧ/ТВ) имеет множество особенностей и в клинических проявлениях сочетанного заболевания, и в вопросах определения качества жизни больного, в том числе при освидетельствовании с целью определения группы инвалидности.

**Целью** работы было определить социальную структуру больных с Коинфекцией, распространенность туберкулезного процесса у данного контингента и наличие коморбитных заболеваний, оказывающих влияние на течение ВИЧ – ассоциированного туберкулеза.

### **Материалы и методы исследования**

Нами проанализированы медицинские дела 80 больных с ВИЧ – ассоциированным туберкулезом, которые впервые направлялись на медико-социальную экспертизу (МСЭ) с целью определения группы инвалидности по туберкулезу в 2015-2017г.

### **Полученные результаты и обсуждения**

Среди пациентов первично признанных инвалидами на специализированной МСЭ отмечается увеличение лиц с ВИЧ – ассоциированным

туберкулезом с 7,4 % в 2015 до 18,8% в 2017г. что указывает на возрастающую проблему распространения ВИЧ - инфекции при туберкулезе.

Соотношение по гендерному составу среди пациентов с Коинфекцией соответствуют данному показателю для больных туберкулезом с отрицательным ВИЧ-статусом: основную часть составили мужчины – 82,1% и реже были освидетельствованы женщины в 17,9% случаях (соотношение составило 5:1 соответственно). На Луганщине в 2010 году был зафиксирован статистический перекрест показателей болезненности туберкулезом (151,2 случая на 100 тыс. населения) и ВИЧ – инфекцией (150,8 случая на 100 тыс. населения). По статистическим данным происходит феминизация лиц живущих с ВИЧ - с 2015 года соотношение по гендерному показателю среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) практически регистрируются как 1:1, в 2015 году было зарегистрировано среди контингента, состоящего на учете в СПИД – центре мужчин - 52,7% и женщин - 47,3%.

Так как период прогрессирования ВИЧ – инфекции и переход в стадию СПИД, в которой может развиваться туберкулез, для большинства женщин с положительным статусом ВИЧ еще не наступил, скорее всего можно ожидать, что в противотуберкулезных учреждениях этот контингент будет регистрироваться чаще лишь через 2 и более лет.

Практически все лица, осмотренные комиссией, были молодого возраста по критериям ВОЗ (до 44 лет) – 88,3%, лишь в единичных случаях (11,9%) больные с Ко-инфекцией (ВИЧ/ТВ) были старше 45 лет. Практически все больные не имели официального места работы и не были социально защищены (в 95,5% случаях), что в большей степени является проблемой высокого уровня безработицы на территории Луганщины в период текущего времени. Также, обращает на себя внимание факт низкой образованности данной категории пациентов, потому что практически никто из пациентов не имел высшего образования. На этом фоне каждый третий пациент указывал на то, что отбывал наказание в пенитенциарных учреждениях.

Так как ВИЧ-инфекция – чаще проблема городского населения, то и среди осмотренных лиц, только каждый шестой пациент был сельским жителем (16,4%), а в 83,6% случаях больные указывали на прописку по городам территории.

Изучая анамнез заболевания, было зафиксировано, что большая половина (50,7%) освидетельствованных на специализированной физиопульмонологической МСЭК лиц впервые заболели тубер-

кулезом, наблюдаясь у инфекциониста от 1 до 9 лет. На этом фоне в большинстве случаев пациенты не воспринимали серьезно проблему ВИЧ – инфекции, отказывались от постоянного динамического наблюдения инфекциониста и начинали принимать антиретровирусную терапию (АРТ) лишь при выявлении туберкулеза и госпитализации в противотуберкулезное учреждение (таблица 1).

Таблица 1

**Время выявления туберкулеза и ВИЧ – инфекции у пациентов**

| № п/п | Варианты выявления ВИЧ-инфекции и туберкулеза             | Кол-во n=80, (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------|------------------|
| 1     | Одномоментное                                             | 33,7             |
| 2     | В течение 1-го года наблюдения по поводу ВИЧ - инфекции   | 5,0              |
| 3     | В течение 1 – 5 лет наблюдения по поводу ВИЧ - инфекции   | 35,0             |
| 4     | В течение 6 – 10 лет наблюдения по поводу ВИЧ - инфекции  | 8,8              |
| 5     | В течение 11 – 15 лет наблюдения по поводу ВИЧ - инфекции | 5,0              |
| 6     | Туберкулезом заболел до ВИЧ – инфекции                    | 12,5             |

По типу туберкулезного процесса в зависимости от данных анамнеза абсолютное большинство составляли лица с впервые выявленным туберкулезом. Каждый восьмой пациент (12,5 %) был с рецидивом туберкулеза. Еще реже регистрировались случаи с неэффективным лечением 1-го курса химиотерапии (5,0%). Учитывая напряженность ситуации на территории и вынужденную миграцию населения Республики в 7,5% случаях пациенты обратились в противотуберкулезным учреждения за помощью после перерыва химиотерапии. Но самым неблагоприятным фактором распространения туберкулеза на территории является регистрация каждого четвертого больного с Ко-инфекцией (ВИЧ / ТБ), выделяющих мультирезистентные штаммы микобактерий туберкулеза - 25,4%.

По локализации туберкулезного процесса преобладал туберкулез легких – в 80,6%, кроме того среди данной категории больных выявлялся также туберкулез множественной локализации (11,9%). По клиническим формам легочного туберкулеза наиболее часто регистрировался инфильтративный туберкулез легких (59,8%) и диссеминированный (в 33,8% случаях), в том числе и милиарный

(9,7%). Значительно реже был зафиксирован очаговый (1,6%) и фиброзно-кавернозный туберкулез (4,8%). Кроме легочного туберкулеза практически у каждого третьего больного с ВИЧ – ассоциированным туберкулезом (28,4%) выявлялась внелегочная локализация. При этом в 11,9 % случаях регистрировалась множественная локализация туберкулеза: поражение легких сочеталось с туберкулезом других органов и/или систем.

Другой важной особенностью течения Ко-инфекции является частое сочетание основного заболевания ВИЧ/ТВ и коморбитных состояний. Часте сочетание ВИЧ – ассоциированного туберкулеза и его лечение резко утяжеляет уже существующие хронические заболевания, понижая качество жизни больного, причем у некоторых пациентов регистрируется несколько серьезных коморбитных состояний (таблица 2).

Таблица 2

**Сопутствующая патология пациентов с Ко-инфекцией (ВИЧ/ТВ), %.**

| № п/п | Сопутствующая патология пациентов с Ко-инфекцией (ВИЧ/ТВ) | Кол-во n=80 (%) |
|-------|-----------------------------------------------------------|-----------------|
| 1     | Вирусный гепатит С                                        | 47,8            |
| 2     | Вирусный гепатит В                                        | 1,5             |
| 3     | Токсический гепатит, в т.ч. алкогольный                   | 10,4            |
| 4     | Энцефалопатия                                             | 14,9            |
| 5     | Полинейропатии                                            | 11,9            |
| 6     | Анемия                                                    | 2,9             |
| 7     | Пиелонефрит                                               | 1,5             |
| 8     | Герпес Zoster                                             | 4,5             |
| 9     | Кандидоз                                                  | 26,9            |

Наличие вирусного гепатита С практически у половины пациентов (47,8%) и кандидоза у каждого четвертого (26,9%) – наиболее часто встречаемые заболевания у пациентов туберкулеза с ВИЧ – инфекцией. Указанные сопутствующие заболевания не только снижают эффективность лечения, но и требуют дополнительной медикаментозной терапии для лучшей переносимости двух обязательных терапий – противотуберкулезной и антиретровирусной.

Изучая показатели крови, было выявлено что у большей половины больных с Ко-инфекцией при направлении на МСЭК количество CD 4+ лимфоцитов было ниже 200 – в 52,2% случаях.

Оценив клиничко – рентгенологические, функциональные данные, наличие коморбитных состояний и их сочетание, а также различные социальные факторы, больным определялись различные группы инвалидности. В большинстве случаев (80,0%) пациентам, впервые признанными инвалидами по туберкулезу с Ко-инфекцией, определялась II группа инвалидности, значительно реже III группа (17,5%) и в единичных случаях I – 2,5%.

### **Выводы**

1. Таким образом, при первичном выходе на инвалидность по туберкулезу среди пациентов с ВИЧ – ассоциированным туберкулезом преобладали молодые мужчины, проживающие в городе, безработные, не имеющие высшего образования с впервые диагностированным туберкулезом легких. Каждый третий пациент, по данным анамнеза, отбывал наказание в пенитенциарных учреждениях. Каждый четвертый пациент при обращении на МСЭК имел внелегочную локализацию туберкулеза, с преобладанием поражения лимфатической системы в 36,8 % случаях: внутригрудные (21,0%) и периферические (15,8%) лимфатические узлы. У каждого четвертого (25,4%) были выделены штаммы микобактерий с мультирезистентным профилем устойчивости.

2. На фоне прогрессирования ВИЧ у большей половины больных с Ко-инфекцией при направлении на МСЭК регистрировалась выраженная иммуносупрессия и количество CD 4+ лимфоцитов было ниже 200 клеток – в 52,2% случаях. Течение и лечение ВИЧ – ассоциированного туберкулеза у пациентов усложняло наличие сопутствующих заболеваний, что сказывалось на качестве жизни пациента и определения в большинстве случаев (80,0%) второй группы инвалидности данному контингенту освидетельствованных лиц.

### **Литература**

1. Боровицкий В.С. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и ВИЧ инфекция / В.С. Боровицкий // Пульмонология. – 2013. - № 2. – С.109-113.

2. Зими́на В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зими́на, А.В. Кравченко, Ф.А. Батыров [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. - № 8(3). – С. 5–8.

3. Кравченко А.В. Анализ больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Московском регионе / А.В. Кравченко, А.И. Щелканова, Т.Н. Ермак [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. -№ 10 С. 34–37.

4. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «Оба хуже» / В.В. Покровский, Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова // Туберкулез и болезней легких – 2014. - № 6. – С. 3-8.
5. Чикова Р.С. Опыт освидетельствования неврологических больных с ВИЧ-инфекцией / Р.С. Чикова, А.Ю. Макаров, Ю.Л. Гусак [и др.] // Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2001. – С.184–90.
6. Carvalho A.C. Tuberculosis in Europe: a problem of drug resistance or much more? / A.C. Carvalho, G.B. Migliori, D.M. Cirillo // *Exp. Rev. Respir. Med.* – 2010. - № 4 (2). – P.189–200.
7. Matteelli A. Multidrug and extensively drug resistant TB in persons living with HIV / A. Matteelli, M.D. Richardson, G. Sotgiu [et al.] // *Exp. Rev. Respir. Med.* – 2009. - № 3 (3). – P. 245–254.
8. Prasad R. Revised National Tuberculosis Control Programme: current scenario. / R. Prasad // *J. Indian Med. Assoc.* – 2009 - № 107 (10) – P. 725–727.
9. Small P.M. Tuberculosis: a new vision for the 21st century. / Small P.M. // *Ekkaku* – 2009 - № 84 (11) – P. 721–726.
10. *Global tuberculosis report 2016 [интернет ресурс]* // WHO – 2016 – 204 p. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)

### Резюме

**Дюбанов С. М., Выприцкая И.Л., Полякова В.Г., Клишина Л.С., Назина Е.В., Баранова В.В.** Первичный выход на инвалидность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Проанализированы медицинские дела 80 больных с Коинфекцией (ВИЧ/ТБ), которые впервые направлялись на медико-социальную экспертизу (МСЭ) с целью определения группы инвалидности по туберкулезу. При первичном выходе на инвалидность по туберкулезу среди пациентов с Коинфекцией (ВИЧ/ТБ) преобладали молодые мужчины, проживающие в городе, безработные, не имеющие высшего образования с впервые диагностированным туберкулезом легких. Каждый третий пациент, по данным анамнеза, отбывал наказание в пенитенциарных учреждениях. При этом одинаково часто встречался диссеминированный (46,8%) и инфильтративный туберкулез (46,8%). Каждый третий пациент при обращении на МСЭК имел внелегочную локализацию туберкулеза, с преобладанием поражения лимфатической системы в 36,8 % случаях: внутригрудные (21,0%) и периферические (15,8%) лимфатические узлы. У каждого четвертого (25,4%) больного были выделены штаммы микобактерий с мультирезистентным профилем устойчивости. На фоне прогрессирования ВИЧ у половины больных с Коинфекцией при направлении на МСЭК регистрировалась выраженная иммуносупрессия и количество CD 4+ лимфоцитов было ниже 200 клеток – в 52,2% случаях. Течение и лечение Ко-инфекции у больных

усложняло наличие сопутствующих заболеваний, что сказывалось на качестве жизни пациента и определения в большинстве случаев (80,0%) второй группы инвалидности данному контингенту осмотренных.

**Ключевые слова:** Коинфекция, ВИЧ – инфицированные, туберкулез, инвалидность

### Summary

**Dubanov S. M., Vypritskaya I. L., Polyakova V. G., Klishina L. S., Nazina E. V., Baranova V. V.** *Primary access to disability of patients with hiv-associated tuberculosis.*

Medical cases of 80 patients with Co-infection (HIV / TB), who were sent for medical and social expertise (MSE) in order to determine the group of disability for tuberculosis for the first time, were analyzed. At primary receiving TB disability young men living in the city, unemployed, those without higher education with newly diagnosed pulmonary tuberculosis were dominated among young patients with co-infection (HIV/TB) . Every third patient, according to anamnesis, was serving a sentence in penitentiary establishments. At the same time, disseminated (46.8%) and infiltrative tuberculosis (46.8%) were equally common. Every third patient appealing to MSEC had extrapulmonary localization of tuberculosis, with a predominance of lymphatic system lesions in 36.8% of cases: intrathoracic (21.0%) and peripheral (15.8%) lymph nodes. Each fourth (25.4%) had strains of mycobacteria with multiresistant resistance profile. Against the background of progression of HIV in more than half of patients with co-infection, a marked immunosuppression was registered at MSEC and the number of CD4+ lymphocytes was less than 200 cells - in 52.2% of cases. The course and treatment of co-infection in patients was complicated because of the presence of concomitant diseases. That affected the quality of life of the patient and in the majority of cases (80.0%) the second group of disability was determined for this contingent of the examined people.

**Key words:** Co-infection, HIV-infected, tuberculosis, disability.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовой*

## НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПРИЧИНЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, И.В. Мухин<sup>1</sup>, И.А. Плахотников<sup>2</sup>

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»<sup>1</sup>

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение<sup>2</sup>

### Введения

Развитие резистентности у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) существенно затрудняет проведение эффективной терапии и в значительной степени ухудшает прогноз [2]. Резистентность нередко приводит к необходимости обширной резекции толстой кишки и способствуют значительному приросту показателей летальности до 50-60% в группе оперированных больных [1].

**Цель исследования:** проанализировать немедикаментозные причины развития резистентности и оценить возможности ее преодоления у больных НЯК.

### Материал и методы исследования

В исследование включено 174 больных резистентным НЯК. Критериями включения в открытое проспективное исследование были: наличие клинических, эндоскопических и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального НЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, средне-тяжелое (2 степень активность по Schroeder/6-10 баллов по индексу Мейо) или тяжелое (3 степень активность по Schroeder/11-12 баллов по индексу Мейо) течение заболевания [3]. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, НЯК, неопластическая трансформация в предрак/рак толстой кишки, болезнь Крона, острые осложнения НЯК, требующие немедленной хирургической помощи, тяжелая постгеморрагическая анемия, терминальные стадии болезни.

Всем пациентам в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки и при помо-

щи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5 типа. Гистологические препараты биоптатов окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светоптической микроскопии. Риск малигнизации определяли при наличии высокого индекса пролиферативной активности и степень выраженности дисплазии – от 80% до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Этих пациентов относили к категории высокого риска трансформации НЯК в рак (предрак). При низком риске интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферативной активности колебался от 20% до 50%.

У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции и/или наличия гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака (умеренно дифференцированная аденокарцинома, слизеобразующая или стромаливидноклеточная аденокарцинома).

Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации выполняли стандартное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной неэффективности. Методом случайной выборки пациенты с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических глюкокортикоидных гормонов (ГКГ), препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб) с учетом резистентности и ранее неэффективного лечения. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикишечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально после предварительного очищения кишечника в объеме 100-500 мл. с проточным озонированием кишки концентрацией озона от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут (озонатор «ОЗОН УМ-80», Харьков, Украина). Больным 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ). Сеансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5x5x5

(гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия) на протяжении 20 дней, а в последующем на этапах реабилитации по 20 дней каждые 3 месяца (4 курса в год).

Для сравнения полученных результатов в исследование включено 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль).

Группы больных были статистически гомогенными по возрасту, полу, возрасту в дебюте НЯК, продолжительности резистентности. Кроме того, группы больных не имели статистически значимых различий с группой здоровых по возрасту и полу.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов. На 1-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) сразу после получения информации о наличии медикаментозной резистентности (данные анамнеза об отсутствии эффективности лечения на предыдущих этапах), выполняли либо хирургическое вмешательство (1-я и 2-я группы), или начинали активную консервативную терапию с исключением из комплекса лекарственных препаратов, того класса/классов, к которому/которым анамнестически наблюдалась резистентность. Ввиду того, что представителям 1 и 2-ой групп в отличие от 3-5 групп проводили хирургические вмешательства с длительным периодом послеоперационной реабилитации, медикаментозное противовоспалительное лечение им назначали отсрочено. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии. О состоянии ремиссии судили по Канадским критериям (2015): регрессия клинических и эндоскопических проявлений; нормализация слизистой оболочки или присутствие минимальных воспалительных изменений; частота стула менее 3х раз за сутки; отсутствие крови в кале [5]. На 2-м этапе при позитивном результате предшествующего 60-ти дневного лечения и достижении устойчивой ремиссии, дозировки базисных лекарственных препаратов медленно снижали до поддерживающих или переводили на оральный режим приема. В группах больных 4 и 5 начинали кишечное введение озона и проведение сеансов гипокситерапии на реабилитационных этапах лечения. На 4-м этапе (через год) анализировали частоту достижения устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений. Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов.

При первичном включении в проект проводили скрининговые исследования (полимеразную цепную реакцию) для выявления – цитомегаловирусной, Эпштейн-Барр, герпетической, клостридиальной и туберкулезной инфекции, как причины резистентности [4].

Терапия включала введение ГКГ: преднизолон или метилпреднизолон 2 мг/кг/сутки (суточную дозу разбивали на 3–4 введения) в течение 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием ГКГ (преднизолон 1 мг/кг/сутки или метилпреднизолон 0,8 мг/кг/сутки). Дополнительно назначали иммуносупрессоры: азатиоприн (2–2,5 мг/кг/сутки), 6-меркаптопурин (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25–30 мг/неделю). Наличие стероидной устойчивости считали при отсутствии эффекта лечения на 7-е сутки [5–6]. В этой ситуации использовали инфликсимаб, который обычно эффективен у 85% больных. При ответе на индукционный курс инфликсимаба дальнейшая поддерживающая терапия проводилась каждые 8 недель (в дозе 5 мг/кг) в комбинации с азатиоприном (в дозе 2–2,5 мг/кг) или 6-меркаптопурин (в дозе 1,5 мг/кг) [6]. При отсутствии эффекта от 2-ой инфузии инфликсимаба, обсуждалась целесообразность выполнения колэктомии или колпроктэктомии [4]. В качестве терапии первой линии цитомегаловирусной инфекции использовали ганцикловир внутривенно в дозе 500 мг в сутки (по 250 мг 2 раза в день) на 7–10 дней, а при его миелотоксичности – фоскарнет. При инфицировании *S. difficile* лечение сразу начинали с ванкомицина с/без внутривенного введения метронидазола (500 мг 3 раза в сутки).

Все изучаемые параметры оценивали дважды – на этапе рандомизации в группы наблюдения без лечения и через год терапии.

Работа выполнена в соответствии с НИР кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького «Разработка, патогенетическое обоснование и внедрение методов липосомальной и адаптационной терапии в комплексном лечении монозонологической и мультизонологической терапевтической патологии» (№ УН 16.02.13).

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Сравнение числовых данных групп больных, а также больных и здоровых проводилось с применением параметрического t-критерия Стьюдента при соответствии выборок критериям нормального распределения. Так же проводился частотный анализ

с использованием критерия  $\chi^2$ . При этом статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

### Полученные результаты и обсуждение

В таблице представлены основные причины немедикаментозной резистентности и динамика их частоты под влиянием разных режимов лечения.

Таблица

### Причины немедикаментозной резистентности у больных НЯК на этапах лечения

| Причины                                | Группы больных                      |                                                 |                                                  |                                                 |                                                  |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                        | 1-я<br>(n=43)                       | 2-я<br>(n=44)                                   | 3-я<br>(n=45)                                    | 4-я<br>(n=45)                                   | 5-я<br>(n=42)                                    |
| Коагулопатия                           | 18(41,9%)<br>17(39,5%)              | 15(34,1%) <sup>1</sup><br>13(9,5%) <sup>8</sup> | 13(28,9%) <sup>2</sup><br>10(22,2%) <sup>8</sup> | 13(28,9%) <sup>3</sup><br>8(17,8%) <sup>8</sup> | 12(28,6%) <sup>47</sup><br>5(11,9%) <sup>8</sup> |
| Метаболические нарушения               | 13(30,2%)<br>14(32,6%)              | 7(15,9%) <sup>1</sup><br>6(13,6%)               | 4(8,9%) <sup>25</sup><br>3(6,7%)                 | 4(8,9%) <sup>36</sup><br>3(6,7%)                | 4(9,5%) <sup>47</sup><br>1(2,4%) <sup>8</sup>    |
| Распространенность поражения кишечника | 7(16,3%)<br>7(16,3%)                | 7(15,9%)<br>7(15,9%)                            | 8(17,8%)<br>5(11,1%) <sup>8</sup>                | 7(15,6%)<br>4(8,9%) <sup>8</sup>                | 6(14,3%)<br>2(4,8%) <sup>8</sup>                 |
| Инфекция:                              |                                     |                                                 |                                                  |                                                 |                                                  |
| - ЦМВ                                  | 9(20,9%)<br>6(13,9%) <sup>8</sup>   | 6(13,6%) <sup>1</sup><br>5(11,4%)               | 5(11,1%) <sup>2</sup><br>4(8,9%)                 | 5(11,1%) <sup>3</sup><br>2(4,4%) <sup>8</sup>   | 4(9,5%) <sup>4</sup><br>1(2,4%) <sup>8</sup>     |
| - Эпштейн-Барр                         | 8(18,6%)<br>7(16,3%)                | 5(11,4%) <sup>1</sup><br>4(9,1%)                | 6(13,3%)<br>4(8,9%) <sup>8</sup>                 | 5(11,1%) <sup>3</sup><br>2(4,4%) <sup>8</sup>   | 5(11,9%) <sup>4</sup><br>1(2,4%) <sup>8</sup>    |
| - герпес                               | 18(41,8%)<br>11(25,6%) <sup>8</sup> | 19(43,2%)<br>10(22,7%) <sup>8</sup>             | 20(44,4%)<br>9(20,0%) <sup>8</sup>               | 18(40,0%)<br>6(13,3%) <sup>8</sup>              | 18(42,9%)<br>4(9,5%) <sup>8</sup>                |
| - С. difficile                         | 9(20,9%)<br>4(3,9%) <sup>8</sup>    | 4(9,1%) <sup>1</sup><br>3(6,8%)                 | 3(6,7%) <sup>2</sup><br>2(4,4%)                  | 4(8,9%) <sup>3</sup><br>1(2,2%) <sup>8</sup>    | 3(7,1%) <sup>4</sup><br>-                        |
| - Микст                                | 15(34,9%)<br>11(25,6%)              | 6(13,6%) <sup>1</sup><br>9(20,5%) <sup>8</sup>  | 5(11,1%) <sup>2</sup><br>8(17,8%) <sup>8</sup>   | 5(11,1%) <sup>3</sup><br>6(13,3%)               | 5(11,9%) <sup>4</sup><br>3(7,1%) <sup>8</sup>    |

**Примечание.** <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически достоверны; <sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 4-ой группах статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между 1-м и 2-м этапами лечения статистически достоверны.

Одной из наиболее частых причин немедикаментозной резистентности являются приобретенные (вторичные) коагулопатии,

которые в зависимости от тяжести течения НЯК, стадии, тяжести и распространенности процесса, трансформации язвенного колита в рак, представлены синдромом рецидивирующих тромбозов или синдромом внутрисосудистого свертывания крови [2]. Второй по частоте явилась оппортунистическая инфекция, которая достаточно часто была представлена микст-инфекций. Основными возбудителями, обеспечивающими неэффективность терапии явились вирус простого герпеса, клостридиальная инфекция, реже – цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и инфекция Эпштейн-Барр [4]. Третьей по частоте причиной явилась значительная распространенность (тотальность) язвенно-некротического процесса, которая у представленной категории больных была представлена в меньшей степени.

Относительно влияния разных режимов лечения на параметры резистентности, следует отметить, что у больных 1-ой группы некоторые показатели имели тенденцию к снижению (синдром коагулопатии), другие, напротив, к увеличению (метаболические нарушения), третьи – оставались без изменений (распространенность поражения кишечника). Наиболее активно регрессировала инфекционная составляющая резистентности, что в основном относилось к ЦМВ, *S. Difficile*, а также микст-инфекции. У представителей 2-ой группы частота коагулопатий и инфицирования вирусом простого герпеса на 2-м этапе лечения стала статистически достоверно ниже исходных данных. Также появилась тенденция снижения частоты метаболических нарушений, ЦМВ, Эпштейн-Барр и *S. difficile* инфекции. Вместе с тем, частота микст-инфекции стала значимо больше, что возможно обусловлено своеобразным морфогенезом инфекционного процесса в условиях язвенного колита на фоне специфического противовоспалительного лечения системными/локальными ГКГ и производными аминosalцициловой кислоты. В группе традиционного лечения (3-я группа) значимо снизилась частота коагулопатии, распространенности язвенно-некротического процесса, Эпштейн-Барр инфекции, вируса простого герпеса, хотя частота сочетанной вирусной инфекции, как и во 2-ой группе, достоверно выросла. В 4-ой группе наблюдения на фоне лечения достоверная межэтапная разница коагулопатии и распространённости язвенного процесса увеличилась, превысив 3-ю группу. При этом достоверно снизилась частота ЦМВ, Эпштейн-Барр инфекции, герпетической инфекции и *S. Difficile*. В 5-ой группе наблюдения были

получены наиболее оптимальные результаты, которые характеризовались 2,5 кратным снижением частоты нарушений коагуляции, 2-х кратным снижением частоты метаболических нарушений и распространенности язвенного процесса, а также всех маркеров вирусно-бактериальных возбудителей и микст-инфекции.

### **Выводы**

1. Наиболее частыми немедикаментозными причинами являются коагулопатии, метаболические нарушения, значительная распространенность язвенно-некротического процесса, вирусно-бактериальные ассоциации.

2. Наибольший корригирующий эффект относительно причин немедикаментозной резистентности имели пациенты, в комплексную терапию которых включены инфузии озона и ИНБГТ. У больных 1-ой и 2-ой групп коррекция базовых причин развития резистентности не получено.

3. В перспективе планируется провести анализ медикаментозных причин развития резистентности у больных НЯК.

### *Литература*

1. Барановский, А. Ю. Может ли антицитокиновая терапия предотвратить неблагоприятное течение язвенного колита? / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина, А. Г. Харитонов // *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2013. – №6. – С. 80-86.

2. Белоусова, Е. А. Реальные и потенциальные возможности лечения рефрактерных форм воспалительных заболеваний кишечника / Е. А. Белоусова // *Рус. мед. журн.* – 2005. – Т.7, №2 (прил.). – С. 88-95.

3. Диагностика тяжести течения язвенного колита / Э. И. Белобородова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – №3. – С. 136–138.

4. Циммерман, Я. С. Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления. Часть 2. Диагностика и дифференцированная терапия / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова // *Клиническая медицина*. – 2013. – №12. – С. 9-16.

5. *Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus* / B. Bressler, J. K. Marshall, C. N. Bernstein et al. // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148. – P. 1035-1058.

6. *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management* / M. Harbord, R. Eliakim, D. Bettenworth et al. // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2017. – Vol. 2. – P. 769–784.

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Плахотников И.А.** *Немедикаментозные причины резистентности и возможности их преодоления у больных неспецифическим язвенным колитом.*

Цель исследования: проанализировать немедикаментозные причины развития резистентности и оценить возможности ее преодоления у больных НЯК. В исследование включено 174 больных резистентным НЯК. У всех пациентов определяли уровень секреторного муцина 5-го типа в биопсийном материале. В 1-ю группу включены оперированные пациенты с кишечным предраком. Во 2-ю группу вошли пациенты с низким риском рака, которых также оперировали. Пациенты 3-ей группы получали стандартную противовоспалительную терапию. Пациенты 4-ой группы в дополнении к аналогичному лечению получали локально озонотерапию, а больные 5-ой группы – дополнительные сеансы гипокситерапии. Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Наиболее частыми немедикаментозными причинами являются коагулопатии, метаболические нарушения, значительная распространенность язвенно-некротического процесса, вирусно-бактериальные ассоциации. Наибольший корригирующий эффект был получен у больных 5-ой группы. У больных 1-ой и 2-ой групп коррекция базовых немедикаментозных причин резистентности не получено.

**Ключевые слова:** немедикаментозная резистентность, неспецифический язвенный колит.

#### Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Plahotnikov I.A.** *Non medicamental causes resistance and possible of overcoming on patients with ulcer colitis.*

The purpose of the study was to analyze the causes non medicamental resistance and possible of overcoming on patients with ulcer colitis. In investigation include 174 patients with resistance ulcer colitis. On all patients detect level secretory mucin 5-th type in biopsy material. On patients with high concentration that substance diagnose precancer (1-st group – surgical treatment). In 2-d group include patients with low cancer risk (surgical treatment). Patients 3-d group treatment standard medicamental preparation. Patients 4-th group treatment standard medicamental preparation with inside ozon. Patients 5-th group treatment standard medicamental preparation with inside local impregnation ozon and session hypoxotherapy. Analysis frequencies causes non medicamental resistance every other year. Statistical analysis of the material was performed by using software for statistical analysis “Statistica 6”. Most frequencies of causes non medicamental resistance on patients with ulcer colitis are coagulopathy, metabolic abnormalities and infection. Most corrective effect was given on patients with addition in complex therapy ozon insufflations and hypoxotherapy. On patients 1-st and 2-d groups correction basic non medicament cases no receipt.

**Key words:** non medicamental resistance, ulcer colitis.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая*

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ  
КОМБИНАЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТА И ФЕНСПИРИДА В  
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ЧАСТЫХ ОСТРЫХ  
РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

**И. А. Кузовлева, Я. А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

### **Введение**

В последние десятилетия отмечается рост числа хронических заболеваний органов дыхания. В нашем регионе довольно распространенной патологией является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); по данным экспертов ВОЗ ситуация по распространенности ХОБЛ не имеет тенденции к улучшению: это единственная болезнь, смертность от которой продолжает увеличиваться [3, 11]. ХОБЛ – заболевание, которое можно предупредить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с выраженным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ [7, 8].

Проблема сочетанной патологии бронхо-легочной системы остается актуальной и, как правило, обострениям заболеваний бронхов и легких предшествует заражение вирусными инфекциями, такими как грипп, парагрипп, и другие респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Тот факт, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – одни из самых распространенных в мире заболеваний, давно уже не вызывает сомнений. По данным официальной статистики, в настоящее время на долю ОРВИ приходится до 90 % всех инфекционных заболеваний [2, 5]. Стабильно высокая заболеваемость респираторными инфекциями обусловлена, прежде всего, многообразием инфекционных агентов. Известно свыше 200 возбудителей респираторных инфекций, среди которых

лидирующие позиции занимают вирусы. С большим количеством возбудителей связано отсутствие средств специфической профилактики и этиотропной терапии, реализация которых осложняется высокой изменчивостью вирусов, а также способностью некоторых из них к латентному персистированию и формированию устойчивости к лекарственным препаратам. К наиболее распространенным возбудителям ОРВИ относятся вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, адено-, рино-, коронавирусы. Перечисленными агентами, разумеется, не исчерпывается весь спектр возбудителей респираторных заболеваний [6].

Усугубляют ситуацию и бесконтрольное применение лекарственных препаратов, и серьезные экологические проблемы, особенно остро проявляющиеся в условиях крупного промышленного региона Донбасса с наличием большого количества вредной промышленности. Кроме того, необходимо учитывать, что стрессогенная ситуация, обусловленная боевыми действиями, начавшимся с весны 2014 г. и до настоящего времени не завершившаяся стабильно мирными условиями жизнедеятельности населения, не может не снижать качество жизни и способствует негативизации иммунобиологической резистентности и адаптационного потенциала практически каждого человека, проживающего сегодня на Донбассе [9].

Как уже говорили, в большинстве случаев причиной обострения ХОБЛ является перенесенная респираторно-вирусная инфекция. Наряду с ринитом, конъюнктивитом, фарингитом и ларингитом одним из частых клинических проявлений ОРВИ является острый бронхит, сопровождающийся развитием бронхообструктивного синдрома более чем у 60% больных. Основным патогенетическим механизмом обструктивного поражения нижних ДП при ОРВИ у взрослых является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева. Следствием становится доступность для воздействий различных раздражителей. В настоящее время доказано, что доминирующую роль в патогенезе ХОБЛ играет воспаление, основой прогрессирования которого является активация хронического воспаления в дыхательных путях при воздействии инфекционных агентов, в частности при любом случае ОРВИ [2].

В последние годы появился новый противовоспалительный препарат – эреспал (фенспирид), по химической структу-

ре представляющий собой диазоспиродеканон и обладающий противовоспалительными свойствами, отличными от классических противовоспалительных препаратов.

Фенспирид влияет на метаболизм арахидоновой кислоты, но точкой его приложения является не циклооксигеназа, а фосфолипаза А. При ингибировании активности фосфолипазы А фенспиридом уменьшается синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, и таким образом он оказывает противовоспалительное действие. Он также обладает широким спектром фармакологической активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует фактор некроза опухоли. Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьшения образования факторов хемотаксиса; блокирует гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы, оказывая противоотечное действие. Фенспирид ингибирует α<sub>1</sub>-адренорецепторы, через которые стимулируется секреция вязкой слизи. В целом это реализуется в уменьшении воспаления дыхательных путей. Под влиянием фенспирида уменьшается степень обструкции дыхательных путей, снижается количество выделяемой мокроты, что связано с уменьшением образования и выделения секрета (муколитическим и отхаркивающим действием фенспирид не обладает). Фенспирид обеспечивает защиту от агентов, вызывающих спазм гладкой мускулатуры бронхов, нормализует выделение слизи бронхиальными железами, а также положительно воздействует на мукоцилиарный транспорт. Благодаря этим факторам фенспирид контролирует течение воспалительного процесса в дыхательных путях.

Медикаментозный препарат Циклоферон (мегломина акридонатацетат) – низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона. Оригинальный отечественный препарат (ООО "НТФФ ПОЛИСАН", г. Санкт-Петербург) выпускается в ампулах (12,5% р/р по 2 мл), таблетках (150 мг) и в форме линимента (5% в тубе по 5 мл и 30 мл) и применяется в клинической практике уже более 15 лет. Широчайший спектр профилактического и терапевтического влияния настоящего медикаментозного средства при ОРВИ обусловлен прямым воздействием на репликацию вирусов и его интерферониндуцирующей, противовоспалительной и иммунокорректирующей

активностью, а также, что немаловажно, он практически ценен ещё и отсутствием нежелательных побочных реакций. Препарат представляет собой высокомолекулярный индуктор синтеза эндогенных интерферонов и при введении в организм потенцирует образование и содержание в организме повышенных титров бета- и альфа-интерферонов. Особенно высокое содержание интерферонов определяется в тех тканях и органах, которые содержат значительное количество лимфоидных элементов: печень, селезенка, легкие, слизистая оболочка кишечника. Кроме того, циклоферон активизирует стволовые клетки костного мозга, вызывая интенсивное образование гранулоцитов. Он нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, способствует активизации клеток-киллеров и в целом всего пула Т-лимфоцитов. При иммунодефицитах различного генеза воздействие циклоферона благоприятствует столь необходимой коррекции иммунного статуса организма. Немаловажно и то, что это фармацевтическое средство способно эффективно проникать через гематоэнцефалический барьер.

**Целью настоящего исследования** стало изучение влияния на эффективность терапии включения препаратов Циклоферон и Эреспал в схему лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

#### **Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 62 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), получавшие стационарное лечение в условиях пульмонологического отделения республиканской больницы г. Луганска. Возраст обследованных составил от 29 до 59 лет. Все, находившиеся под нашим наблюдением, больные были разделены на две группы: основная (32 пациента) и сопоставления (30 пациентов), рандомизированных по полу, возрасту, тяжести течения коморбидной патологии.

Больные, находившиеся под нашим наблюдением, получали общепринятое лечение в соответствии со Стандартизованными протоколами диагностики и лечения болезней органов дыхания, включающего противовоспалительные нестероидные препараты, муколитики, бронхолитики, антигистаминные препараты, средства симптоматической терапии. Пациенты основной группы в комплексе общепринятой терапии дополнительно получали комбинацию современных препаратов циклоферон и эреспал. Циклоферон на-

значался в дозе 300-600 мг в сутки в течение 10 дней, эреспал назначался в дозе 80 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 недель.

Всех больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, общее клиническое обследование и осмотр, оценивали выраженность основных клинических симптомов, рутинные лабораторные тесты, изучали уровень маркеров воспаления, цитологическое исследование мокроты, а также проводили спирометрию и рентгенографию органов грудной клетки. Для объективной оценки выраженности симптомов обострения ХОБЛ использовались опросники и специальные шкалы, позволяющие перевести качественные характеристики в их количественные аналоги. Оценка жалоб (вязкость мокроты, объем отделяемой мокроты, затруднение отхаркивания, тяжесть кашля и тяжесть одышки), предъявляемых пациентами, в зависимости от выраженности, проводилась в баллах, где 0 – это отсутствие признака, а 3 бала – максимальная выраженность симптома.

При проведении эспирограммы учитывались стандартные показатели (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, модифицированный индекс Тиффно, пиковая объемная скорость и скоростные потоки по различным уровням бронхов), отображаемые в абсолютных величинах и в процентах от должных величин.

Клиническую эффективность применения комбинации современных препаратов циклоферона и эреспала оценивали по сообщаемым симптомам при активном расспросе пациентов, находившихся под наблюдением и получавшим лечение, а также в ходе динамического контроля стандартных анализов крови, мочи, цитология мокроты.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы STATISTICA10. Достоверность различий в группах определяли по t-критерию Стьюдента, парному критерию Вилкоксона. Разницу количественных показателей в группах оценивали по критерию Манна-Уитни. При статистическом анализе различия считали достоверными при  $P < 0,05$ . [4].

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Клиническая картина больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в целом характеризовалась наличием таких синдромов: гипертермический, общеинтоксикационный, респираторный. У всех обследованных больных заболевание начиналось остро. На

постоянный кашель жаловались все обследованные пациенты, при этом непродуктивный характер кашля имели 34 пациента (56 %) и продуктивный – у 28 пациентов (45 %), при этом приступообразный характер кашля с первых дней болезни имели 80 % обследованных нами больных. Одышка при умеренной физической нагрузке беспокоила 29 пациентов (46,7 %), а одышка при значительной физической нагрузке отмечалась у 33 пациентов (53,2 %). Затруднение дыхания в ночное время отметили 15 пациентов (24,1 %). У 48 больных (80 %) отмечалась лихорадка в пределах субфебрильных цифр, у 12 больных (20 %) температура тела подымалась до фебрильных цифр. Основной ведущий признак интоксикации – головная боль, преимущественно в лобной области (97 % обследованных пациентов). Также оценивали жалобы на общую слабость и недомогание (99,5 %), разбитость, мышечные и суставные боли (47 %). В тяжелых случаях отмечались адинамия (2 %). Слабость, снижение работоспособности наблюдались в 100% обследованных пациентов. На интенсивную головную боль жаловались 26 пациентов (43 %). Миалгии отмечались у 25 (41 %) пациентов. Катаральный синдром у всех больных проявлялся в виде обильных слизистых выделений из носа или заложенности носа (46 %), умеренной гиперемии ротоглотки с зернистостью задней стенки глотки у всех обследованных больных. Першение в горле отмечали 53 больных (83 %).

Клинической особенностью ХОБЛ у обследованных пациентов было вялое, торпидное течение болезни, в анамнезе отмечали преимущественно длительные обострения болезни, которые, не смотря на адекватное лечение, в большинстве случаев не имели четких границ между началом и окончанием (длительность заболевания составила 5 лет и более).

При объективном осмотре у 47 больных (75 %) грудная клетка имела нормальную форму, 15 больных (25 %) имели эмфизематозную грудную клетку. Перкуторно у 62,5 % больных отмечался легочной звук с коробочным оттенком, у остальных обследованных пациентов – ясный легочной звук. При аускультации у большей половины пациентов выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание с жестким оттенком, у 30 % пациентов - жесткое дыхание. У 16 больных (25,8 %) при аускультации выслушивались диффузные сухие хрипы, у 42 больных (67,7 %) – отмечались единичные сухие хрипы, преимущественно в нижних отделах легких при аускультации, у 4 обследованных аускультативно выслушиваются сухие хрипы в нижнелатеральных отделах легких при форсированном выдохе.

Оценивая клинический анализ крови у всех обследованных нами больных выявлены признаки острого воспаления: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ; повышение острофазовых показателей. При цитологическом изучении мокроты было выявлено повышение количества лейкоцитов, свидетельствующее о гнойности мокроты.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у большинства обследованных пациентов с ОРВИ на фоне ХОБЛ выявлялось усиление и деформация легочного рисунка (98 %), линейный пневмофиброз преимущественно в медиальных и средних зонах на фоне диффузного пневматоза (47 %), тяжесть корней легких (46 %). У большинства больных тень сердца была без изменений.

При исследовании ФВД у всех больных с ОРВИ на фоне ХОБЛ были выявлены изменения по обструктивному типу: ОФВ1 от 80% до 100% (в среднем  $81 \pm 1,6\%$ ); ОФВ1/ФЖЕЛ- $<70\%$  (у среднем  $67 \pm 2,0\%$ ). Показатели МОС, которые отвечали 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ, также были сниженными, при этом самой низкой была МОШ75 -  $73,2 \pm 2,11\%$ . Средняя объемная скорость на участке от 25 до 75% ФЖЕЛ (МОС 25-75) составляла  $74,1 \pm 1,8\%$ , что свидетельствует об умеренных обструктивных нарушениях на уровне малых легочных объемов с низкими скоростями, характерными для обструкции мелких дыхательных путей.

Проведение лечения способствовало снижению выраженности основных респираторных жалоб, предъявляемых больными с ОРВИ на фоне обострения ХОБЛ. Анализ клинических данных показал, что у больных, получавших комбинацию циклоферона и эреспала, интенсивность и продолжительность температурной реакции купировалась быстрее; длительность сохранения лихорадки у больных основной группы сокращалась на  $3,3 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), общей слабости, недомогания - на  $2,9 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), снижения аппетита - на  $2,8 \pm 0,08$  дня ( $P < 0,05$ ), головной боли - на  $2,8 \pm 0,6$  дня ( $P < 0,01$ ), ломоты во всем теле - на  $2,9 \pm 0,2$  дня ( $P < 0,05$ ), диффузных миалгий - на  $3,1 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), насморка - на  $2,6 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), боли в горле - на  $2,6 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), охриплости голоса - на  $2,4 \pm 0,08$  дня ( $P < 0,05$ ), сухого кашля - на  $3,8 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), вязкость мокроты и затруднение отхаркивания - на  $2,9 \pm 0,1$  дня ( $P < 0,05$ ), тяжесть кашля на  $4,0 \pm 0,3$  дня ( $P < 0,05$ ), тяжесть одышки на  $2,2 \pm 0,3$  дня ( $P < 0,05$ ).

Проведенные стандартные лабораторные анализы показали, что в основной группе больных через 6 дней лечения отмечалось досто-

верное снижение уровня С-реактивного белка ( $16,0 \pm 5,9$  vs  $6,9 \pm 1,3$  мг/дл,  $P < 0,05$ ), в то время как в группе сопоставления была обнаружена лишь тенденция к снижению данного показателя. Статистически значимой динамики других показателей воспаления (уровня лейкоцитов, СОЭ) выявлено не было, так как отмечена нормализация в обеих группах больных. Цитологическое изучение состава мокроты позволило достоверно установить снижение числа лейкоцитов у обследованных пациентов ( $85,0 \pm 6,3$  vs  $47,3 \pm 0,5$  в поле зрения,  $P < 0,05$ ), что клинически выразалось в снижении гнойности мокроты.

Сопоставление основных показателей легочной функции, измеряемых методом спирометрии, не выявило существенных различий до и после проведенного лечения, хотя нами отмечена тенденция к улучшению изученных показателей. Сравнение результатов стандартного рентгенологического исследования органов грудной клетки исходно и в конце лечения также не выявило различий в каждой из групп. Первоначально обнаруженные изменения (усиление легочного рисунка, линейный пневмофиброз, признаки эмфиземы легких и явления пневмосклероза) носили преимущественно необратимый характер. При этом пациенты отмечали хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных реакций после его применения со стороны ЖКТ и других систем организма. Субъективно пациенты отмечали улучшение общего состояния со второго дня приема препаратов, нормализацию сна и аппетита, повышение жизненного тонуса. Анализ показателей периферической крови и мочи пациентов не выявил патологических нарушений, что указывает на отсутствие токсичности препарата и нежелательных реакций.

Таким образом, применение комбинации современных препаратов циклоферон и эреспал, может служить эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным методом лечения больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

### **Выводы**

1. Клиническая картина больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций в целом характеризовалась наличием таких синдромов: респираторный, гипертермический, общеинтоксикационный, проявляющиеся кашлем с трудноотделяемой мокротой, одышкой, лихорадкой, слабостью, разбитостью, неомоганием, затруднением дыхания в ночное время, катаральными явлениями.

2. Клинической особенностью ХОБЛ на фоне частых ОРВИ у обследованных пациентов было вялое, торпидное течение болезни, в анамнезе отмечали преимущественно длительные обострения болезни, которые, не смотря на адекватное лечение, в большинстве случаев не имели четких границ между началом и окончанием.

3. Применение комбинации циклоферона и эреспала в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых респираторных вирусных инфекций способствует более быстрой ликвидации клинической симптоматики поражения верхних дыхательных путей, что дает возможность существенно ускорить процесс выздоровления, предупредить развитие осложнений, повысить качество лечебного процесса.

#### *Литература*

1. Белова Е.Г. Грипп – болезнь всех возрастов / Е. Г. Белова // *Лечащий врач*. – 2003. – №10. – С. 73-75.

2. Дьяченко Т. В. Эффективность применения антигомотоксичных препаратов у больных с хронической патологией бронхолегочной патологии и лор-органов / Т. В. Дьяченко, Н. А. Пересадин // *Український медичний альманах*. – 2010. – 13 (3). – С. 75-79.

3. Зайцев А. А. Режимы антимикробной терапии и профилактики обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких / А. А. Зайцев, Е. В. Крюков // *Терапия*. – 2016. – № 1. – С. 45-48.

4. Козлов А. П. Медицинская статистика: учебное пособие / А. П. Козлов, Н. Н. Попов // Харьков, издат. центр ХНУ. – 2006. – 88 с.

5. Купченко А. Н. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. / А. Н. Купченко, Ж. Б. Понежева // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – 6(1). – С. 6-12.

6. Лискова Е. В. Клиника гриппа в современный период / Е. В. Лискова // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 4. – С. 112-114.

7. Овчаренко С. И. Современный подход к выбору лечения больных хронической обструктивной болезнью легких / С. И. Сидоренко // *Фарматека*. – 2013. – №15. – С. 64–67.

8. Чучалин, А. Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // *Пульмонология*. – 2014. – № 3. – С.15-54.

9. Jones P.W. Patient-centered assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe / P.W. Jones, G. Brusselle, R.W. Dal Negro, M. Ferrer // *Prim. Care Respir*. – 2012. – V. 21(3). – P. 329–336.

10. White P. *Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study* / P. White, H. Thornton, H. Pinnock, S. Georgopoulou, H. P. Booth // *PLoS ONE*. – 2013. – V. 8. – P. 751.

11. Rossi A. *Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO)* / A. Rossi, M. Guerriero, A. Corrado // *Respir. Res.* – 2014. – V. 15. – P. 77.

### Резюме

**Кузовлева И. А., Соцкая Я. А.** Клиническая эффективность применения комбинации современных препаратов меглюмина акридонацетата и фенспирида в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

Проблема сочетанной патологии бронхо-легочной системы остается актуальной и, как правило, обострениям заболеваний бронхов и легких предшествует заражение вирусными инфекциями, такими как грипп и другие респираторные вирусные инфекции. В настоящее время доказано, что доминирующую роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких играет воспаление, основой прогрессирования которого является активация хронического воспаления в дыхательных путях. В статье представлена оценка результатов эффективности терапии включения препаратов Циклоферон и Эреспал в схему лечения пациентов хронической обструктивной болезнью легких на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** респираторная инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, циклоферон, эреспал, клинический синдром, воспаление.

### Summary

**Kuzovleva I. A., Sotskaya Y. A.** *Clinical efficacy of a combination of modern drugs meglumine of acridonacetates and fenspiride in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of frequent acute respiratory viral infections.*

The problem of combined pathology of the bronchi-pulmonary system remains relevant and, as a rule, exacerbations of diseases of the bronchi and lungs are preceded by infection with viral infections, such as influenza and other respiratory viral infections. Currently, it is proved that the dominant role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease is inflammation, the basis of the progression of which is the activation of chronic inflammation in the airways. The article presents an assessment of the results of the therapy effectiveness of the Inclusion of Cycloferon and Erespal drugs in the treatment regimen of patients with chronic obstructive pulmonary disease against the background of frequent acute respiratory viral infections.

**Key words:** respiratory infection, chronic obstructive pulmonary disease, Cycloferon, Erespal, clinical syndrome, inflammation.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова*

**КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С  
РЕТРОЦЕРЕБЕЛЯРНЫМИ КИСТАМИ  
И ИНФАРКТОМ МОЗЖЕЧКА**

**Т.В. Мироненко, Е.В. Воскобойникова, Н.И. Комаревцева**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Традиционно считается, что мозжечок является важным двигательным центром, регулирующим координацию движений. Вместе с тем, именно этому отделу ЦНС отводят существенную роль в обеспечении мнестических функций [7]. Ряд исследователей описывают усиление мозгового кровотока в вертебро-базилярном бассейне у пациентов при объемных образованиях в задней черепной ямке во время решения математических задач, которые объясняют тем, что по мнению исследователей, мозжечок наиболее активно подключается к выполнению когнитивных нагрузок. В нейрохирургической практике известен «псевдолобный синдром» или «вторично-лобный синдром» при новообразованиях задней черепной ямке, сопровождающихся ликворной гипертензией, который проявляется снижением памяти, нарушением поведения, аналогичным клинике поражения лобных долей [6,8]. По данным большинства исследователей, при поражении мозжечка наиболее часто выявлялись также нарушения когнитивных функций таких, как планирование, рабочей и эпизодической памяти, направленного внимания, речи и пространственных функций. I. Daum и соавт. [9,10] описали когнитивные расстройства у пациентов с мозжечково-стволовым поражением. Другие исследователи отмечают нарушение слухоречевой памяти и речи при повреждении правого полушария мозжечка и пространственные расстройства, соответственно, при поражении левого полушария [1,3,11]. По мнению авторов, указанные изменения объясняются перекрестом проводящих путей, связывающих правое и левое полушария мозжечка.

Кроме того, дискутируется вопрос об участии мозжечка в речевой функции, в частности, взаимосвязь поражения левой

гемисферы мозжечка и ипсилатерального торможения речевых отделов левого полушария мозга [12]. Rekate и соавт., 1985 [13] описали мозжечковый мутизм, который проявляется полным отсутствием речи и развивается у детей после операций на задней черепной ямке по поводу медуллобластом. Этот факт объясняется возрастной незрелостью и незавершенностью связей между мозжечком и полушариями большого мозга. Приведенные данные литературы характеризуют наличие когнитивных нарушений при очаговом поражении мозжечка. Представляет интерес их систематизация и определение особенностей клинического течения.

**Целью** настоящего исследования явилось определение характера и степени выраженности когнитивных расстройств у пациентов с ретроцеребелярными кистами и инфарктами мозжечка на основании результатов комплексного психо-неврологического исследования.

#### **Материалы и методы исследования**

Было проведено обследование 27 пациентов, 11 женщин и 16 мужчин, находившихся на лечении в неврологическом отделении ЛРКБ, в возрасте 18-65 лет (средний возраст составил  $35,6 \pm 20,9$  лет).

Среди обследованных 13 пациентов имели ретроцеребелярные кисты (I группа). 14 – инфаркты в полушария мозжечка в раннем восстановительном периоде (1-3 мес.) (II группа).

Пациентов с правосторонней локализацией патологического процесса было 12, левосторонней – 10, у 4 больных сосудистое поражение локализовалось в черве мозжечка.

В процессе наблюдения использовались традиционные общеклинические, неврологические методики, направленные на углубленное исследование функций мозжечка. Кроме того, были применены нейропсихологические (метод синдромного анализа по А.Р. Лурия [2] – с изучением спонтанной речи при пересказке рассказа, тест «направленных ассоциаций»), нейровизуализационные (СКТ-, МРТ-головного мозга) и статистические (программа Statistica 6 и Primer of Biostatistics 4.03) методы исследования.

#### **Полученные результаты и их обследование**

У обследуемых пациентов с ретроцеребелярной кистой имели следующие неврологические расстройства: общемозговой синдром легкой и умеренной степени выраженности (10 чел.), вегетативная дисфункция (13 чел.), эпилептические припадки (5 чел.) генерализованные (2 сл.) и фокальные (3 сл.), мозжечковая атаксия (7сл.).

У пациентов, перенесших мозговые инсульты в область мозжечка, неврологические расстройства были более выраженные, определялись гемиатаксия (10 сл.), мозжечковая атаксия (13 сл.), нистагм (9 сл.), адиадохокинезия (10 сл.), бульбарный синдром (5 сл.)

У всех обследуемых локализация патологического процесса была визуализирована на СКТ- и МРТ-головного мозга (рис. 1,2).



Рис.1. МРТ-головного мозга б-ной Ф., ретроцеребелярная киста.



Рис.2. КТ головного мозга больного Ч., инсульт-гематома в правом полушарии мозжечка, вызывающая сдавление IV желудочка.

Большинство пациентов с ретроцеребелярной кистой жаловались на легкое снижение памяти, «замедленное мышление», повышенную раздражительность, затруднение при решении математических задач.

При исследовании пациентов, перенесших инфаркты мозжечка выявленная нейропсихологическая симптоматика имела большое сходство с нарушениями, отмечаемыми при повреждении различных отделов полушарий большого мозга.

Наиболее часто выявлялась симптоматика, наблюдаемая при поражении премоторной зоны больших полушарий в виде дефектов кинетической организации движений и действий. Это прояв-

лялось, прежде всего, в нарушении динамического праксиса и речепроходной координации (13 сл.). Кроме того, наблюдалась персеверация при выполнении двигательных и интеллектуальных проб (8 сл.).

Также у пациентов с инфарктами мозжечка слухоречевая память нарушалась (6 сл.) при исследовании теста воспроизведения 2 серий по 3 слова и у 3 чел. – по тесту воспроизведения 5 слов. Характерными были и посторонние включения при воспроизведении слов (2 сл.). Рассказ плохо воспринимали 5 пациентов, они не могли воспроизвести отдельные детали, допускали конфабуляторные вpletения. Мышление чаще всего нарушалось не грубо (11 сл.), проявлялось инертностью серийного счета, недостаточно точной трактовкой переносного смысла сюжетной картины и рассказа. Анализируя речевые расстройства у обследуемых пациентов, обращает на себя внимание наличие у них дизартрии (5 сл.), легкого скандирования речи (3 сл.). Для оценки степени инертности речи и мышления был проведен тест («направленные ассоциации») с названием слов в течение 1 мин. на данную букву или заданный цвет [4,5]. По этим тестам соответственно группам, 6 и 9 пациентов продемонстрировали легкую инертность мышления и речи.

Следующая группа симптомов была связана с нарушением пространственных функций. Эти симптомы также характерны для поражения правой теменной доли. Подобные нарушения проявлялись в чертеже, копировании, пробах с «немыми» часами и были незначительно выражены, а ошибки чаще носили характер проекционных. Негрубые расстройства зрительного и слухового гнозиса выявлялись соответственно группам у 2 и 5 человек. Эти дефекты не отличались от таковых при поражении затылочных и височных долей головного мозга. Нарушение зрительного гнозиса проявлялись отдельными зрительными парагнозиями и тенденцией к фрагментарности зрительного восприятия. Дефекты слухового гнозиса характеризовались нарушениями оценки простых и пачек ритмов. Приведенные выше результаты обследования пациентов с ретроцеребелярными кистами и мозговыми инсультами в область мозжечка позволили выделить ряд симптомов, сходных с признаками поражения разных отделов лобных долей.

Можно предположить, что выявленные когнитивные расстройства связаны с разным расположением проводящих путей в мозжечке, обеспечивающих когнитивные и двигательные функции.

При этом, статистически значимых отличий когнитивных нарушений при поражении правого и левого полушария мозжечка не наблюдалось. Специфических нарушений речи, в том числе и ее инактивности также не наблюдалось. Отмечено только 2 случая нарушения речи чисто в эфферентном звене (в 1 наблюдении имела место дизартрия, в 1 наблюдении – элементы скандированной речи).

Статистически значимых корреляций между объемом поражения мозжечка и степенью нейропсихологических дефектов не было. Частично это также можно объяснить тем, что развитие очаговой симптоматики и когнитивных нарушений при ретроцеребеллярной кисте имеет сложный патогенез и не всегда зависит от размеров кисты либо зоны инфаркта, а от особенностей исходного кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне и состояния коллатерального кровотока.

### **Выводы**

1. У пациентов с ретроцеребеллярными кистами и инфарктами мозжечка наблюдаются изменения когнитивных функций легкой и умеренной степени выраженности, изменения слухоречевой памяти.

2. Выраженные нарушения высших психических функций «по лобному типу», отмеченные при нейропсихологическом исследовании, превалировали у пациентов с инфарктами мозжечка.

3. Выявленные изменения когнитивных функций свидетельствуют о том, что мозжечок, наряду с контролем за деятельностью двигательного анализатора, участвует в обеспечении высших психических функций вероятно посредством двусторонних связей с различными отделами коры головного мозга.

4. Можно предположить существенное влияние на формирование «псевдолобного» или «вторично-лобного» синдрома, ликворно-гипертензионного, либо дислокационного синдромов, возникших при патологических процессах в области задней черепной ямки.

### **Литература**

1. Буклина С.Б. Когнитивные нарушения у больных с артериовентрикулярными мальформациями, каверномами и гематомами мозжечка / С.Б. Буклина, С.Б. Яковлев, Е.Ю. Бухарин [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. - 2016. - Т. 109, №6. - С. 15-22.

2. Глозман Ж.М. Количественная оценка в нейропсихологии / Ж.М. Глозман. - М., 1995. - 320 с.

3. Зуева Ю.В. Нарушение когнитивных процессов при изолированных инфарктах мозжечка / Автореф. дис. канд. психолог. наук.-М., 2003. -16 с.

4. Калашикова Л.А. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка / Л.А. Калашикова, Ю.В. Зуева, О.В. Пугачева // Журн. невролог. и психиатр. - 2004. - №11. - С.20-26.

5. Калашиникова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций / Л.А. Калашиникова // Журн. невролог. и психиатр. - 2001. - №4. - С.55-60.

6. Куцемилова А.П. О псевдолобной симптоматике при опухоли мозжечкового намета / А.П. Куцемилова, А.Р. Лурия, Е.Д. Холесная // Вопр. нейрохирург. - 1966. - №2. - С.45-48.

7. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. Часть II / А.Р. Лурия. - М., 1976. - 218 с.

8. Beckwill Turkel S. Case series: acute mood symptoms associated with posterior fossa lesions in children / S. Beckwill Turkel, Z.Sh. Chen, M.D. Nelson // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. - 2004. - № 16. - P. 443-445.

9. Daum J. The cerebellum and cognitive functions in humans / J. Daum, H. Ackermann, M. Schugens // Behav. Neurosci. - 2008. - Vol.107, №3. - P.411- 419.

10. Gordon N. Speech, Language and cerebellum / N. Gordon // Eur. J. Disord. Commun., 2011.

11. Hoffman M. Cognitive impairment in isolated Subtentorial stroke / M. Hoffman, F. Schmitt // Acta Nevrol. Scand. - 2012. - Vol.109, №1. - P.14-24.

12. Jansen A. Crossed cerebro-cerebellar language dominance / A. Jansen, A. Floel, J. Van Randenborgh // Hum. Brain Mapp. - 2005. - Vol. 24, №3. - P. 165-172.

13. Malm J. Cognitive impairment in young adults with infratentorial infarcts / J. Malm, B. Kristensen, T. Karlsson // Nevrol. - 2008. - Vol.51, №2. - P. 433-440.

#### Резюме

**Мироненко Т.В., Воскобойникова Е.В., Комаревцева Н.И.** Когнитивная дисфункция у пациентов с ретроцеребеллярными кистами и инфарктом мозжечка.

Проведено клинико-неврологическое обследование 13 пациентов с ретроцеребеллярными кистами и 14 – с инфарктами в полушария мозжечка с использованием нейропсихологических методик. У обеих групп больных выявлены, наряду с очаговой неврологической симптоматикой, синдромы, имеющие сходство с поражением различных областей коры больших полушарий. Когнитивные расстройства, выявленные у обследуемых пациентов систематизированы, как легкой и средней степени тяжести. Отмечено также нарушение слухоречевой памяти у пациентов с инфарктами полушарий мозжечка. Степень выраженности когнитивной дисфункции преобладала при сосудистом характере поражений мозжечка.

**Ключевые слова:** мозжечок, когнитивные функции.

#### Summary

**Myronenko T.V., Voskoboynikova E.V., Komarevtseva N.I.** Cognitive dysfunction in patients with retrocerebellar cysta and cerebellar stroke.

A clinical-neurological study using neuropsychological methods has been conducted in 13 patients with retrocerebellar cysts and 14 with infarctions in the hemisphere of the cerebellum. In both groups of patients, along with focal neurological symptoms, syndromes have been identified that resemble the lesions of various regions of the cortex of the cerebral hemispheres. There were found the focal neurological syndroms and anothe psychics syndroms which similar to lesions of the large hemisphere cortex. We were different marked cognitive disturbances as light and moderate degree. There were marked also the inactivity of speech at patients with cerebellar stroke. The degree of severity of cognitive dysfunction was prevalence at patients with vascular character the cerebellar lesions.

**Key words:** cerebellum, cognitive functions.

**Рецензент:** к.мед.н., доц. О.А. Пустовая

**КИСТА ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,  
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ.  
АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ**

**Т.В. Мироненко, Н.Г. Можаяева, О.А. Винницкая,**

**Т.В. Аминова, Г.Н. Бобрышева**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Введение**

Киста шишковидной железы представляет собой полое образование, заполненное жидкостью, формирующееся в одной из долей шишковидной железы. Киста шишковидной железы встречается довольно редко и диагностируется у 1,5% пациентов с заболеваниями головного мозга [4,7]. Эпифиз или шишковидная железа является важной структурой головного мозга, поскольку регулирует эндокринные функции такие как процесс полового созревания, синтез гормона роста, изменяет половое поведение, контролирует циркадные ритмы сон-бодрствование [8,9]. Основными факторами, вызывающими развитие кист шишковидной железы является окклюзия ее выводящего канала, в результате чего нарушается отток продуцируемого железой мелатонина. Эхинококкоз провоцирует образование паразитарных кист не только во внутренних органах, но и в шишковидной железе. Киста шишковидной железы может возникнуть после перенесенных нейроинфекций, черепно-мозговых травм, родовой черепно-мозговой травмы, быть проявлением аномалий развития головного мозга [1,10].

Среди иных причин, вызывающих развитие кисты шишковидной железы выделяют повторные черепно-мозговые травмы, аутоиммунные заболевания (гипотиреоз, системные васкулиты, коллагенозы), гормональные расстройства пубертатного периода, сосудистые заболевания головного мозга, кровоизлияния в эпифиз, пороки внутриутробного развития, инфекционные заболевания плода, внутриутробную гипоксию плода, родовую черепно-мозговую травму [6,11]. Клинические проявления кисты шишковидной железы разнообразны. Она может протекать асимптомно и диагностироваться случайно при проведении МРТ головного мозга [13].

Частым клиническим симптомом кисты шишковидной железы является головная боль, не обусловленная другими факторами, возникающая беспричинно, иногда с тошнотой и рвотой. Наблюдается нарушение зрительной функции. В большинстве случаев пациенты отмечают двоение в глазах, нечеткость изображения.

Нередко при кистах шишковидной железы отмечаются нарушение координации движений, изменяется походка. В детском возрасте киста шишковидной железы сопровождается гидроцефалией в результате компрессии и затруднения оттока спинномозговой жидкости [12].

Выраженность симптоматики при кистозных образованиях шишковидной железы полностью зависит от размеров образования и степени компрессии «соседних» участков головного мозга. При достижении образованием критических размеров более 1,5-2 мм, возможно блокирование оттока церебро-спинальной жидкости и затруднение выведения из эпифиза мелатонина, в результате чего усугубляется выраженность ликворно-гипертензионного синдрома и нейро-эндокринных расстройств [3].

Следует обратить внимание на то, что в клинической картине кисты шишковидной железы существуют истораживающие практического врача симптомы. Так, постоянная головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, болезненные ощущения при попытке закатить глаза вверх, снижение остроты зрения, появление двоения перед глазами характеризуют прогрессирование ликвородинамических расстройств и компрессию зрительных, глазодвигательных нервов [2]. При данной патологии наблюдаются также и вегетативные расстройства в виде колебаний показателей АД, нарушений сердечного ритма, повышенной сонливости и быстрой утомляемости. В случае роста кисты шишковидной железы формируются также и более выраженные очаговые неврологические расстройства в виде моно-, гемипарезов, нарушений чувствительности, координации, задержки психомоторного развития особенно у детей, эпилептических припадков.

Учитывая тот факт, что шишковидная железа продуцирует гормон мелатонин, регулирующий показатели АД, суточные биоритмы, процессы полового созревания, пищевую функцию, следует считать, что нарушения вегетативного гомеостаза и связанные с ним полиморфные вегетативные расстройства патогномично для патологии шишковидной железы [5]. По мнению Декарта [3],

пищевидная железа является вместилищем душ, своеобразным «3-м глазом». Поэтому вполне объяснимо постоянное присутствие психических нарушений в клинике данного заболевания. Частым их проявлением является глубокая беспричинная депрессия, неустойчивое настроение, приступы агрессии [4].

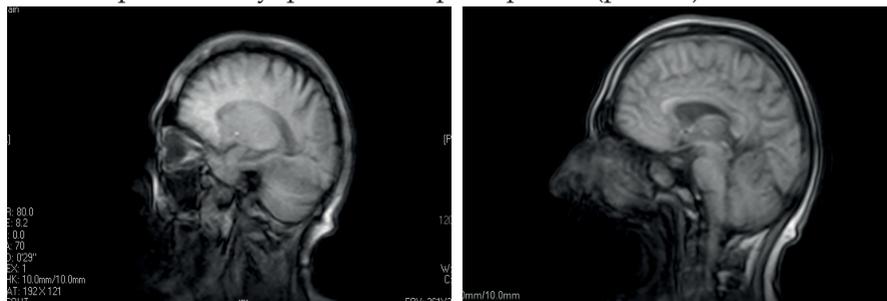
Клинико-диагностический алгоритм при кисте пищевидной железы включает в себя углубленный неврологический осмотр, проведение нейро-психологического исследования, нейрофизиологического – ЭЭГ, УЗДГ экстра-, интракраниальных сосудов, инструментального – ангиография, вентрикулография, СКТ-, МРТ-головного мозга. Причем, проведение МРТ головного мозга при кисте пищевидной железы выполняют каждые 6-10 месяцев. Нормальные размеры пищевидной железы составляют 0,8x1,5x1,0 мм. Увеличение ежегодных размеров кисты на 0,5-1,0 мм в динамике является прогностически неблагоприятным признаком и характеризует не только рост кисты пищевидной железы, но и прогрессирование неврологических расстройств.

Для иллюстрации приводятся 2 собственных клинических наблюдения.

Наблюдение 1. Ребенок Ч.Л., 15 лет, находилась на лечении в детском неврологическом отделении ЛРКБ. Клинический диагноз: Врожденная аномалия развития нервной системы: коллоидная киста пищевидного тела (по данным МРТ головного мозга), эпилептический синдром в виде частых (до 3-4 раз в нед.) вестибуло-вегетативных припадков, выраженный церебрастенический синдром. Сопутствующий диагноз: Миопия средней степени обоих глаз. Органическое аффективное расстройство на фоне врожденной аномалии ЦНС. Жалобы при поступлении: на сниженный фон настроения, апатию, на приступы внезапного головокружения со слабостью в ногах в виде подкашивания без падения, при этом становится заторможенной, речь замедленная и невнятная, длительностью до нескольких минут. Вне приступа ребенка беспокоят частые головные боли в височных и лобной областях, преимущественно слева, «пекущую» боль в глазах, неустойчивое АД (140/80-120/80 мм рт.ст.); нарушение сна в виде частых пробуждений и устрашающих сновидений с последующим страхом засыпания. Анамнез заболевания: болеет с 8 лет., когда стали беспокоить периодические головные боли, с 2 мес. назад развились вышеописанные состояния. Госпитализирована в

виду трудности диагностики и неэффективности лечения по месту жительства. Анамнез жизни: родилась от второй беременности, протекавшей без особенностей, роды вторые, срочные в 39 недель с тугим обвитием пуповиной вокруг шеи, Мт – 4250г, 6/7 баллов по шкале Апгар, моторное развитие по возрасту. Наследственный анамнез не отягощен по эпилепсии, травму головы исключает. С 2009г. наблюдалась у травматолога с диагнозом: Нестабильность шейного отдела позвоночника, комбинированный грудопоясничный сколиоз I ст. Неврологический статус при поступлении: тревожно-мнительна, плаксива, фон настроения снижен, акцентирована на своих переживаниях, интеллект соответствует возрасту, ОГ – 59см, глазные щели, зрачки Д=S, движения глазных яблок в полном объеме, фотореакции живые, носогубные складки симметричные, глотание, фонация сохранены, язык по средней линии, активные движения в конечностях в полном объеме, сухожильные рефлексy с рук Д=S живые, с ног Д=S оживлены, координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга небольшая атаксия кзади, тремор сомкнутых век, вытянутых рук, походка не нарушена, гипергидроз ладоней и стоп, лабильность вазомоторов, дермографизм красный, стойкий. АД 120/80 мм рт.ст. Обследование: клинико-биохимические анализы без патологии. ЭКГ: Синусовая дыхательная аритмия. УЗИ ОБП и ЗП: желчный пузырь сокращен, печень однородная, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевого пузыря без грубой УЗ патологии. Выраженная загазованность петель кишечника. УЗИ щитовидной железы: УЗ признаки диффузного зоба I ст.

МРТ головного мозга (3.02.2018): МР-признаки коллоидной кисты шишковидного тела размером 4x3x3мм, признаки выраженной асимметричной внутренней гидроцефалии (рис.1,2).



**Рис. 1, 2.** МРТ-головного мозга б-ной Ч.Л. Коллоидная киста шишковидной железы.

ЭЭГ: Эпилептиформной активности на момент исследования не зарегистрировано. Умеренные диффузные нарушения ирритативного характера, проявляющиеся на ЭЭГ регистрацией острых форм альфа-составляющих, смешивающихся с бета-частотами, акцент на левую центрально-височную область. Реакция активации – ослаблена. Функциональная неустойчивость неспецифических срединных структур. РЭГ: Наклон головы вправо. В бассейне внутренней сонной артерии. Слева: кровенаполнение снижено, тонус крупных и средних артерий снижен, тонус венул повышен. Справа: кровенаполнение снижено, тонус крупных и средних артерий снижен, тонус венул повышен. Правосторонняя асимметрия кровенаполнения. В бассейне позвоночной артерии. Слева: кровенаполнение в норме, тонус крупных и средних артерий снижен, тонус венул повышен. Справа: кровенаполнение в норме, тонус крупных и средних артерий снижен, тонус венул повышен. Ротационные пробы, наклон головы вперед не вызывают значимых изменений гемодинамики. Консультации смежных специалистов: окулист: миопия средней степени обоих глаз; кардиолог: вегето-сосудистая дистония пубертатного периода; травматолог-ортопед: данных за нестабильность шейного отдела позвоночника нет; психолог: сохранность интеллектуально-мнестических функций, со стороны эмоционально-личностной сферы выявляется наличие акцентуаций; психиатр: органическое аффективное расстройство на фоне врожденной аномалии ЦНС; нейрохирург: Киста шишковидной железы малых размеров; гинеколог: НМЦ; эндокринолог: риск ожирения, патологии щитовидной железы, нарушения ее функции не выявлено. За время пребывания в неврологическом отделении получала лечение: витаминную, противосудорожную, противоотечную, вазоактивную, седативную, симптоматическую терапию.

Выписывается в удовлетворительном состоянии с умеренной положительной динамикой в виде улучшения сна в виде купирования истерических реакций и устрашающих сновидений. Сохраняются пробуждения ночью, после чего сон возобновляется. Отсутствуют приступы головокружения и подкашивания в ногах, уменьшилась тревожность. АД 110/70-120/70 мм рт.ст.

Приведенное наблюдение иллюстрирует то, что у ребенка наблюдались следующие неврологические расстройства – вегетативная дисфункция, эпилептические пароксизмальные со-

стояния, легкие нейро-эндокринные расстройства, ликворно-дисциркуляторный синдром. Указанная клиническая симптоматика характеризует поражение мезенцефальных отделов мозга и частично ликворных путей. Наличие на МРТ-головного мозга кисты шишковидной железы уточняет характер патологического процесса. В свою очередь, возникновению кисты шишковидной железы способствовала внутриутробная гипоксия плода.

Наблюдение 2. Ребенок О.Д. 15 лет, находилась на лечении в детском неврологическом отделении ЛРКБ. Клинический диагноз: Симптоматическая генерализованная эпилепсия, редкие, полиморфные припадки (генерализованные тонико-клонические, миоклонические), синдром выраженной вегетативной дисфункции, церебрастенический синдром. Сопутствующий диагноз: Врожденная аномалия развития нервной системы: коллоидная киста шишковидного тела, ретроцеребеллярная арахноидальная киста (по данным МРТ головного мозга). Жалобы при поступлении: на приступы в виде нарушения сознания, тонико-клонических судорог в конечностях с поворотом головы влево, гиперсаливацией, сцеплением зубов, с последующей амнезией произошедшего состояния; приступы в виде частых миганий век с подведение глаз вверх в течение нескольких сек. при просмотре телевизора. Анамнез заболевания: болеет с ноября 2015г., когда в школе у девочки развился приступ с нарушением сознания в течение нескольких минут (подробностей уточнить нет возможности) впервые в жизни. Наследственный анамнез по эпилепсии, акушерский анамнез не отягощен. В течение месяца принимала таблетки для снижения веса, ограничивала себя в объеме питания. Была обследована в ДНО ЛРДКБ (2015г.), проведена ЭЭГ, антиконвульсантная терапия не назначалась в связи отсутствия эпилепсии. Спустя 6 месяцев развился второй припадок, после чего в лечении был назначен вальпроком в дозе 1000мг/сутки. Позже неврологом весной 2017г. доза вальпрокома была увеличена до 1250 мг/сутки, после чего девочка стала отмечать неприятные ощущения («как сдавливали голову») и АЭП терапия была отменена самостоятельно. Третий припадок развился в январе 2017г., четвертый развился спустя неделю. На протяжении последних 6-7 месяцев антиконвульсантную терапию не получает. Госпитализирована для подбора АЭП терапии, углубленного обследования. Анамнез жизни: родилась от первой

беременности, протекавшей без особенностей, роды срочные с Мт – 3700г, 9/10 баллов по шкале Апгар, ранее развитие по возрасту. Неврологический статус при поступлении: эмоционально лабильна, астенизирована, продуктивному контакту доступна, речь фразовая, интеллект соответствует возрасту, глазные щели, зрачки Д=S, движения глазных яблок в полном объеме, фотореакции живые, носогубные складки симметричные, глотание, фонация сохранены, язык по средней линии, активные движения в конечностях в полном объеме, сухожильные рефлексy с рук Д=S живые, с ног Д=S оживлены, в позе Ромберга атаксия кзади, координаторные пробы выполняет правильно, походка не нарушена, тремор сомкнутых век, вытянутых рук, функция тазовых органов не нарушена, гипергидроз ладоней и стоп, лабильность вазомоторов, выраженная мраморность кожных покровов с явлениями акроцианоза, дермографизм красный, стойкий, разлитой. АД 100/70 мм рт.ст. Обследование: клинико-биохимические анализы без патологии. УЗИ ОБП и ЗП: УЗ признаки кальцинатов селезенки. МРТ головного мозга (24.11.2015): МР-признаки ретроцеребеллярной арахноидальной кисты (33 x 14 x 32мм) без масс-эффекта, коллоидной кисты шишковидного тела (7 x 6 x 6мм). МРТ головного мозга (14.09.2017): МР-признаки ретроцеребеллярной арахноидальной кисты (34 x 14 x 33мм) без масс-эффекта, коллоидной кисты шишковидного тела (7 x 6 x 6мм). В сравнении с исследованием от 24.11.2015г. МР-картина без существенной динамики. ЭЭГ(21.02.2018): Среднеамплитудная ЭЭГ. Доминирует нерегулярный альфа-ритм. Форма волн заострена, модуляции слабо выражены. Эпилептиформная активность регистрируется в виде редких, билатерально-синхронных волн, комплексов острая-медленная волна с некоторым преобладанием на правополушарными отведениями (по амплитуде не выше фоновой активности). Реакция активации ослаблена. Функциональное состояние снижено. Консультации смежных специалистов: окулист: глазное дно в норме; кардиолог: данных за органическую патологию сердца нет; психиатр: симптоматическая генерализованная эпилепсия, церебрастенический синдром; психолог: сохранность интеллектуально-мнестических функций. Недостаточная устойчивость психических процессов; нейрохирург: у больной имеется генерализованная симптоматическая эпилепсия, частые большие припадки; эндокринолог: патология шишковидной железы в

сферу компетенции детского эндокринолога не входит. За время пребывания в неврологическом отделении получала лечение: витаминную, антиконвульсантную, седативную терапию. Выписывается в удовлетворительном состоянии с положительной динамикой в виде отсутствия припадков за время лечения в стационаре.

Имеющиеся у пациентки неврологические расстройства сгруппированы в виде эпилептического, ликворно-гипертензионного синдромов, вегетативной дисфункции.

Можно предположить, что диагностируемые на МРТ-головного мозга аномалии в виде ретроцеребеллярной кисты, кисты шишковидной железы вызвали стойкие изменения в мозговой ткани, которые проявлялись соответствующей неврологической симптоматикой.

### Литература

1. Кандель Э. И. Опухоли пинеальной области / Э. И. Кандель // *Вопр. нейро-хир.* - 1982. - № 6. - С. 48.
2. Компьютерная томография при опухолях задних отделов III желудочка и шишковидного тела / Коновалов А. Н. и др. // *Вопр. нейро-хир.* - 1983. - № 2. - С. 3.
3. Науменко Е. В. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы / Е. В. Науменко, Н. К. Попова. - Новосибирск, 1975.
4. Опухоли головного мозга / под ред. А. И. Арутюнова. - М., 1970. - 64 с.
5. Петров С. В. Морфофункциональная характеристика шишковидной железы при раке различной локализации / С. В. Петров // *Вопр. онкол.*, 1984. - Т. 30, № 9. - С. 29.
6. *Endocrine pathology, general and surgical* / ed. by J. M. B. Bloodworth. - Baltimore, 1982.
7. *Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases* / Fauchon F., Jouvret A., Paquis P., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2000. - Vol. 46. - P. 959-968.
8. *The pineal gland* / ed. by I. Nir a. o. - Wien - N. Y., 1978.
9. *The pineal gland* / ed. by R. J. Reite. - v. 1, Boca Raton, 1981.
10. *The pineal gland and its endocrine role* / ed. by J. Axelrod a. o., N. Y., 1983.
11. Pres lock J. P. *The pineal gland, basic implications and clinical correlations* / J. P. Pres lock // *Endocr. Rev.* - 1984. - Vol. 5. - P. 282.
12. *Structure and function of the epiphysis cerebri* / ed. by J. Ariens Kappers a. J. P. Schade. - Amsterdam a. o., 1965.
13. Yukunori Korogi. *MRI of pineal region tumors* / Yukunori Korogi, Mutsumasa Takahashi, Yukitaka Ushio // *Journal of Neuro-oncology.* -2001. -Vol. 54. - P. 251-261.

## Резюме

**Мироненко Т.В., Можаяева Н.Г., Винницкая О.А., Аминова Т.В., Бобрышева Г.Н.** *Киста шишковидной железы, клинико-диагностические критерии. Анализ собственных клинических наблюдений.*

Проведен анализ данных литературы по проблеме кисты шишковидной железы. Систематизированы данные по клинике и диагностике данного заболевания. Приведены 2 клинических наблюдения детей с кистой шишковидной железы, результатами обследования и особенностями клинического течения.

**Ключевые слова:** киста шишковидной железы.

## Summary

**Mironenko T.V., Mozhaeva N.G., Vinnytska O.A., Aminova T.V., Bobrysheva G.N.** *Pineal gland cyst, clinical and diagnostic criteria. Analysis of own clinical observations.*

An analysis of literature data on the problem of pineal gland cyst has been carried out. The data on the clinic and the diagnosis of this disease are systematized. Two clinical observations of children with pineal gland cyst, results of examination and clinical course characteristics are presented.

**Key words:** cysts of pineal gland.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко*

## ПРИЧИНЫ НАРУШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

И.В. Мухин<sup>1</sup>, В.Г. Гавриляк<sup>3</sup>, Е.Н. Чеботарева<sup>2</sup>,  
И.А. Мильнер<sup>2</sup>, К.С. Щербаков<sup>1</sup>

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.  
М. Горького»<sup>1</sup>

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение<sup>2</sup>  
Санаторий «Ливадия», Крым, Российская Федерация<sup>3</sup>

### Введение

Коморбидность как сосуществование двух и/или более нозологий, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них, широко представлена среди больных, госпитализированных в терапевтические стационары. Частота сочетанного течения стенокардии напряжения (СС) и гипертонической болезни (ГБ) является доминирующей в кардиологической практике, в особенности у лиц старше 50 лет. Несмотря на совершенствование методов лечения ГБ, существенного улучшения его результатов пока не отмечается. У 90% больных АГ эффективный контроль уровня АД не достигается. По мнению практикующих врачей, низкая приверженность к терапии является главной причиной отсутствия достижения целевого уровня давления у 70% пациентов. Использование даже самых современных малоинвазивных методик лечения ИБС требует последующего пожизненного приема комплекса антиатерогенных и антитромботических средств, что наряду с постоянным приемом комплекса антигипертензивных средств, во многом снижает/ухудшает приверженность к постоянному лечению. Наиболее часто под термином комплаентность понимается осознанное сотрудничество между врачом и пациентом, а также членами его семьи, выступающее обязательным условием любого серьезного лечения (особенно при сложных и смертельно опасных заболеваниях), обеспечивающим эффективность лечения [1].

**Цель работы** заключалась в оценке влияния разных режимов лечения на параметры комплаентности в условиях кардиальной коморбидности при продолжительном периоде наблюдения.

**Материал и методы исследования**

В исследование включено 219 гипертензивных больных СС и ГБ (основная группа) и 30 здоровых лиц аналогичного пола и возраста (группа сравнения), которые были ознакомлены с целью, задачами, длительностью исследования, частотой визитов и добровольно подписали информированное согласие на участие в проекте.

**Критерия включения:** возраст больных и здоровых от 42 до 56 лет, эссенциальная ГБ 1-2 стадии и 1-3 степени, СС 1-2 функциональных классов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-2А стадии (по Василенко-Стражеско). Верификацию СС и установление ее функционального класса осуществляли посредством холтеровского кардиомониторирования с лестничными пробами (кардиомониторы «Cardio Tens», «Meditech», Венгрия и «Кардиотехника»-04-АД-3(М), «Incart», Россия); велоэргометрии (велоэргометр «Ergometrics 900», «Jaeger», Германия), и/или (по показаниям) чреспищеводной электрокардиостимуляции (стимулятор «Servocard SC 100 T-Hellige», Германия).

Методом случайной выборки больные были рандомизированы в три статистически гомогенные группы наблюдения, которые не различались между собой по полу ( $\chi^2=0,7$ ,  $p=0,3$ ;  $\chi^2=1,9$ ,  $p=0,08$ ;  $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,9$ ), возрасту ( $t=0,7$ ,  $p=0,2$ ;  $t=1,1$ ,  $p=0,13$ ;  $t=1,3$ ,  $p=0,09$ ), продолжительности ( $t=1,8$ ,  $p=0,06$ ;  $t=0,3$ ,  $p=0,6$ ;  $t=0,5$ ,  $p=0,4$ ) и клиническим проявлениям стенокардитического и гипертензивного синдромов ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,08$ ;  $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,2$ ;  $\chi^2=0,5$ ,  $p=0,2$ ). Группы больных и здоровых были также статистически однотипными по возрасту ( $t=1,2$ ,  $p=0,09$ ;  $t=0,4$ ,  $p=0,6$ ;  $t=0,4$ ,  $p=0,6$ ) и полу ( $\chi^2=1,7$ ,  $p=0,05$ ;  $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,7$ ;  $\chi^2=0,5$ ,  $p=0,4$ ).

В 1-ю группу наблюдения включены пациенты, которые получали только стандартное медикаментозное лечение гипертензивного и ишемического синдромов (бета-адреноблокатор (БАБ) и/или ивабрадин, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антагонист кальция и/или ингибитор АПФ или сартан, статины, тиазидный/ тиазидоподобный диуретик).

Пациенты 2-ой группы в дополнении к аналогичной терапии получали липосомальные препараты как компонент противоишемической/ антигипоксической терапии. «Липин» (липосомальный

фосфатидилхолин) по 0,5 г внутривенно капельно утром на 50 мл физиологического раствора хлорида натрия. «Липофлавон» (27,5 мг липосомального лецитина-стандарта и 0,75 мг кверцетина вечером) внутривенно вечером (производственное объединение «Биолек», Харьков, Украина). В дополнении 0,5 г «Липина» вводили ингаляционно при помощи ультразвукового небулайзера. Базовый курс лечения составил 10 дней. В последующем аналогичные курсы липосомального лечения проводились 4 раза в год по 10 дней каждый.

3-ей группе наблюдения проводилась как стандартная, так и липосомальная терапия, но в сопровождении с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ) продолжительностью по 60 минут на протяжении 20 дней (гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия-США) в режиме дозирования 5х5х5 [3]. В течение последующего года наблюдения пациенты получали суммарно 4 курса гипокситерапии (1 раз в квартал) по 20 дней каждый одновременно с липосомальными препаратами.

Для оценивания приверженности к лечению (комплаентности) использовали метод Morisky D.E. и Green L.W. (1985 г.) [8].

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Statistica v. 6 (StatSoft, США). Табличные данные представлены в виде средней (M) и ее ошибки (m). Нормальность распределения анализировали в тесте Колмогоров-Смирнова. Исследуемые параметры у больных и здоровых имели нормальное распределение, поэтому в расчетах использовали критерий t для зависимых/независимых выборок. Минимальный уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза, был  $< 0,05$ .

### **Полученные результаты и их обсуждение**

Как следует из таблицы 1, наиболее частыми причинами дискомплаентности по мнению больных являются: плохое самочувствие, пропуски в приеме лекарственных средств, высокая общая стоимость лечения. При сравнительном анализе анкетных данных и частоты субъективных ответов больных установлено, что у представителей 2-ой группы, в отличие от 1-ой, наблюдалась динамика уменьшения частоты «плохого самочувствия» (различия между 1-ой и 2-ой группами 2,5%). Значимые различия данного показателя между 2-ой и 3-ей группами составили 7,2%, тогда как между 1-ой и 3-ей – 93,7% (различия статистически достоверны). Уменьшение данного обстоятельства, затрудняющего посещение аптеки, по

нашему мнению, связано с более выраженным гипотензивным и более эффективным антиишемическим воздействием липосомальных средств во 2-ой группе, что наряду с дополнительным вазоактивным влиянием ИНБГТ в 3-ей группе позволило достичь большей эффективности в сравнении с 1-ой группой традиционного лечения.

Таблица 1

**Распределение ответов на вопросы анкеты  
«Причины низкой комплаентности за последний год»**

| Вопросы                                                                                     | Группы больных    |                        |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|------------------------|
|                                                                                             | 1-я группа (n=73) | 2-я группа (n=72)      | 3-я группа (n=74)      |
| 1.Отсутствие принимаемых Вами препаратов в аптечной сети                                    | 1(1,37%)          | 2(2,8%)                | 1(1,4%)                |
| 2.Ограничение возможности посетить аптеку, с целью приобрести препараты для лечения, из-за: |                   |                        |                        |
| 2.1. плохое самочувствие                                                                    | 16(21,9%)         | 14(19,4%) <sup>1</sup> | 9(12,2%) <sup>23</sup> |
| 2.2.боязнь выйти из дома                                                                    | 1(1,37%)          | 1(1,4%)                | 1(1,4%)                |
| 2.3. недостаточно средств на приобретение препаратов                                        | 5(6,8%)           | 5(6,9%)                | 4(5,4%)                |
| 3. Иногда забываю принимать лекарство                                                       | 8(10,9%)          | 8(11,1%)               | 3(4,1%) <sup>23</sup>  |
| 4. Считаю лечение необязательным                                                            | 5(6,8%)           | 4(5,6%)                | 5(6,8%)                |
| 5. Высокая общая стоимость лечения                                                          | 10(13,7%)         | 11(15,3%)              | 8(10,8%) <sup>23</sup> |
| Всего                                                                                       | 46                | 45                     | 31 <sup>23</sup>       |

**Примечания** (тут и в табл. 2): <sup>1</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; <sup>2</sup> – различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; <sup>3</sup> – различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны.

Следует отметить, что забывчивость при приеме лекарственных средств в 1-ой и 2-ой группа была одинаковой, тогда как в 3-ей – меньше (на 6,8 и 7,0% соответственно), что по нашему мнению обусловлено уменьшением дозировок и числа одновременно принимаемых антигипертензивных и антиангинальных средств за счет компенсаторных эффектов гипокситерапии. По этой же при-

чине в 3-ей группе по сравнению с 1-ой и 2-ой наблюдалось значимое уменьшение такого признака как «стоимость лечения» на 2,9 и 4,5% соответственно. Суммарное количество причин низкой комплаентности во 2-ой группе по сравнению с 1-ой уменьшилось на 1, а в 3-ей по сравнению со 2-ой и 3-ей – на 15 и 14% соответственно.

В таблице 2 приведены основные объективные причины дисконплаентности: нарушения кратности приема лекарств, нарушения интервала приема, пропуски приема антигипертензивных средств.

Таблица 2

**Причины нарушения приёма таблетированных препаратов**

|                                                                                                                                    | Группы больных       |                        |                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                    | 1-я группа (n=73)    | 2-я группа (n=72)      | 3-я группа (n=74)                              |
| Нарушение кратности приёма препарата                                                                                               | 15(20,5%)            | 16(22,2%)              | 10(13,5%) <sup>23</sup>                        |
| Нарушение временного интервала между приёмами                                                                                      | 21(28,8%)            | 20(27,8%)              | 12(16,2%) <sup>23</sup>                        |
| Отсутствие приёма препарата в течение одного и/или нескольких дней:<br>- антигипертензивные средства<br>- антиангинальные средства | 12(16,4%)<br>7(9,6%) | 12(16,7%)<br>8(11,1%)  | 7(9,5%) <sup>23</sup><br>4(5,4%) <sup>23</sup> |
| Ошибочный приём двух препаратов одной фармакологической группы                                                                     | 5(6,8%)              | 6(8,3%)                | 4(5,4%) <sup>3</sup>                           |
| Приём препаратов, противопоказанных в связи с сопутствующей патологией                                                             | 4(5,5%)              | 4(5,6%)                | 5(6,8%)                                        |
| Всего                                                                                                                              | 64(87,8%)            | 66(91,7%) <sup>1</sup> | 42(56,8%) <sup>23</sup>                        |

Как оказалось, лечение с липосомальными препаратами не оказывало значимого влияния на частоту причин низкой комплаентности. Напротив, комбинированное лечение с ИНБГТ в 3-ей группе способствовало статистически значимому уменьшению нарушений кратности приема (на 7,0 и 8,7% соответственно), нарушений времени приема (на 12,6 и 11,6% соответственно). Это способствовало уменьшению суммарной численности случаев нарушения приверженности к лечению на 3,9% во 2-ой группе. Напротив, в 3-ей группе частота дисконплаентности была меньше на 31,0 и 34,9%, чем в 1-ой и 2ой группах.

## Выводы

1. Основными субъективными причинами дискомфлаентности гипертензивных больных СС являются: плохое самочувствие, не позволившее посетить аптеку, забывчивость, высокая общая стоимость лечения.

2. Включение в комплексную лечебную программу липосомальных средств, способствовало тенденции к снижению основных причин дискомфлаентности, а присоединение к лечению сеансов гипокситерапии приводило к их значимому уменьшению.

3. Основными объективными причинами нарушения приверженности к лечению явились нарушения кратности приема и нарушение времени приема лекарств (главным образом антигипертензивных средств).

4. Липосомальные препараты как компонент комплексного лечения гипертензивных больных СС не приводил к значимому изменению частоты объективных причин дискомфлаентности, в то время как присоединение к такому лечению гипокситерапии, способствовало статистически значимому уменьшению частоты основных причин нарушения приверженности к лечению.

## Литература

1. Агеев Ф. Т. Повышение приверженности к терапии: дело «техники»? / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – Т. 12, № 4(66). – С. 238–244.

2. Агеев, Ф. Т. Низкая приверженность лечению как причина резистентной артериальной гипертензии / Ф. Т. Агеев, Т. В. Фофанова // *Рефрактерная артериальная гипертония* / И. Е. Чазова, Н. М. Данилов, А. Ю. Литвин. – М. : Атмосфера, 2014. – с. 28-32.

3. Александрова Т. В. Механизмы адаптационного эффекта нормобарической гипокситерапии / Т. В. Александрова, Г. Н. Пономаренко, А. О. Иванов // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2003. – № 6. – С. 9-12.

4. Аронов Д. М. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Д. М. Аронов, В. П. Зайцев // *Кардиология*. – 2002. – №5. – С. 92-95.

5. Влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии на компенсаторно-адаптационные возможности организма в комплексной предоперационной подготовке к кардиохирургическому лечению пациентов с ишемической кардиомиопатией / Л. Г. Гелис, Т. А. Дубовик, А. Н. Новиков и

др. // *Кардиология в Беларуси*. – 2013. – № 5 (30). – С. 19-38.

6. *Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study* / O. Glazachev, P. Kopylov, D. Susta et al. // *Clin. Cardiol.* – 2017. – Vol. 40(6). – P. 370-376.

7. *Adaptation to chronic continuous hypoxia potentiates Akt/HK2 anti-apoptotic pathway during brief myocardial ischemia/reperfusion insult* / D. Kolar, M. Gresikova, P. Waskova-Arnostova et al. // *Mol. Cell. Biochem.* – 2017. – Vol. 432(1-2). – P. 99-108.

8. *Morisky D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence* / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67-74.

### Резюме

**Мухин И.В., Гавриляк В.Г., Чеботарева Е.Н., Мильнер И.А., Щербаков К.С.** *Комплаентность у больных коморбидной кардиальной патологией.*

Цель исследования заключалась в оценке влияния 3-х режимов лечения на субъективные и объективные параметры комплаентности в условиях кардиальной коморбидности при продолжительном периоде наблюдения. В исследование включено 219 гипертензивных больных стабильной стенокардией и гипертонической болезнью (основная группа) и 30 здоровых. В 1-ю группу наблюдения включены пациенты, которые получали только стандартное медикаментозное лечение; пациенты 2-ой группы в дополнении получали липосомальные препараты, а 3-ей – дополнительно сеансы гипокситерапии. Основными субъективными причинами дисконплаентности являются плохое самочувствие, не позволившее посетить аптеку, забывчивость, высокая общая стоимость лечения. Включение в комплексную лечебную программу липосомальных средств во 2-ой группе, способствовало тенденции к снижению основных причин нарушения приверженности к лечению, а присоединение сеансов гипокситерапии в 3-ей группе приводило к их значимому уменьшению. Основными объективными причинами нарушения приверженности к лечению явились нарушения кратности приема и времени приема лекарств (главным образом антигипертензивных средств). Липосомальные препараты как компонент комплексного лечения гипертензивных больных стабильной стенокардией не приводил к значимому изменению частоты объективных причин дисконплаентности, в то время как присоединение к такому лечению гипокситерапии, способствовало статистически значимому уменьшению частоты основных причин нарушения приверженности.

**Ключевые слова:** комплаентность, коморбидная кардиальная патология.

### Summary

**Mukhin I.V., Gavrilyak V.G., Chebotareva E.N., Milner I.A., Sherbakov K.S.** *Compliance on patients with comorbide cardiac pathology.*

The purpose of the study was to analyze the influence 3-d regimes of treatment on subjective and objective parameters of compliance in condition cardiac comorbidity in prolonger time. In investigation include 219 patients with essential hypertension and stable angina (basic group) and 30 healthy. Including criteria's: 42-56 years old, essential hypertension 1-2 stage and 1-3 degree, stable angina 1-2 functional class. In 1-st group include patients with standard treatment complex. In 2-d group include patients with standard and liposomal treatment. In 3-d group include patients with standard and liposomal treatment and sessions hypoxytherapy. Basic subjective cases discompliance are bad the way one feels, forgetfulness and high cost of treatment. Include in complex treatment program liposomal drugs result for trend to reduction basic causes to discompliance. Combination standard treatment complex with liposomal drugs and sessions hypoxytherapy result to significant diminution. Basic objective parameters of compliance in condition cardiac comorbidity was infringement multiplication factors and time reception drugs (antihypertensive). Liposomal drugs with standard treatment complex on patients with arterial hypertension and stable angina non irreducible on significant overpatching frequencies objective parameters of compliance treatment have not important frequencies objective parameters of compliance. Standard and liposomal treatment promote statistical decrease frequencies basic cases comorbidity abnormalities.

*Key words:* compliance, comorbidity cardiac pathology.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова*

**НАШЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЛУЧАЯ НЕТИПИЧНОГО  
ТОКСИЧЕСКОГО НЕЙРОРЕТИНИТА У ПОДРОСТКА  
ПОСЛЕ ПРИЕМА ЭНЕРГЕТИКОВ**

**О.М. Петруня, И.В. Соловьева, И.Б. Логвинова,  
И.В. Хворостяная, Е.П. Коробчинская, А.А. Скокова**  
ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
имени святителя Луки»  
ГУ «Луганская республиканская детская клиническая больница»

Энергетики как напитки стимулирующие активность нервной системы, очень популярны у подростков. В их состав входит следующие вещества: кофеин или экстракт гуараны, глюкоуронолактон (сахароза), таурин, витамины (А,С,Е,Р и все группы В), инозит, микроэлементы (S, K, Mg, Na, Fe, Cl), красители и консерванты (E1520 – пропиленгликоль, E1518 – триацетат глицерина). Мы попытались проанализировать дозы и действие каждого из входящих состав веществ на организм человека. Основным составляющим является кофеин, за счет его стимулирующего действия. Однако его эффекты не ограничиваются только стимуляцией центральной нервной системы (ЦНС), поэтому мы собрали как можно больше информации о нем. «Химическое» название кофеина - 1,3,7-три-метилксантин. Это соединение ксантина с тремя метиловыми (CH<sub>3</sub>) группами. При потере метиловой группы, кофеин превращается в свои же метаболиты со схожей структурой: параксантин, теобромин и теофиллин. Чаще всего в ходе метаболизма кофеин превращается в параксантин, при участии фермента CYP1A1/2.

Чистый безводный кофеин представляет собой белый бесцветный порошок с температурой плавления 227-228°C. Кофеин умеренно растворим в воде при комнатной температуре (2 г/100 мл), но хорошо растворим в кипящей воде (66 г/100 мл). Кроме того, кофеин умеренно растворим в этаноле (1,5 г/100 мл). Кофеин - это гидрофобное вещество, которое преодолевает большинство барьеров организма, равномерно распределяясь во всех органах. Попадая в организм, кофеин моментально распределяется в сыворотке и внеклеточной (тканевой) жидкости, откуда впо-

следствии проникает в клетки. Кофеин метаболизируется в печени в три основных метаболита: параксантин (84%), теобромин (12%) и теофиллин (4%). Кофеин из любых напитков всасывается в тонком кишечнике в течение 45 минут распределяется во всех тканях организма. Кофеин метаболизируется в печени при помощи ферментной системы оксидаз цитохрома P450, в частности, при участии изофермента CYP1A2, в три диметилксантина, каждый из которых оказывает особое воздействие на организм.

1) Параксантин (84%): увеличение липолиза, приводящее к повышению содержания глицерина и свободных жирных кислот в плазме крови.

2) Теобромин (12%): расширение кровеносных сосудов и увеличение объема мочи; является также основным алкалоидом какао-бобов, и, следовательно, шоколада.

3) Теофиллин (4%): расслабление гладкой мускулатуры бронхов. Используется для лечения астмы. Терапевтическая доза теофиллина, однако, во много раз больше уровней, достигаемых при метаболизме кофеина. Действует как хронотроп и инотроп, увеличивая частоту сердечных сокращений и силу сокращения.

Кофеин может накапливаться в организме у отдельных лиц с тяжелыми заболеваниями печени, увеличивая его период полураспада.

Внутри организма кофеин действует посредством нескольких механизмов, но его наиболее важным эффектом является противодействие веществу, называемому аденозин, которое естественным образом циркулирует в высоких уровнях во всем организме, и особенно в нервной системе. В мозге аденозин обычно играет защитную роль, частично снижая уровни нервной активности. При приеме кофеина в крови резко повышается уровень адреналина и норадреналина (пропорционально дозировке). На фоне хронического употребления кофеина в некоторых областях головного мозга активируется примерно 65% ГАМК(A) -рецепторов.

Интересным является механизм действия аденозина. Аденозин действует в качестве ингибирующего нейромедиатора, который подавляет активность ЦНС. Во многом в результате блокады рецепторов аденозина, кофеин также оказывает глубокое воздействие на большинство других крупных нейромедиаторов, в том числе на дофамин, ацетилхолин, серотонин, и, в высоких дозах, на норадреналин, и в небольшой степени на адреналин, глутамат и

кортизол. В больших дозах, превышающих 500 мг, кофеин ингибирует нейротрансмиссию ГАМК. Снижение ГАМК объясняет, почему кофеин вызывает тревогу, бессонницу, увеличение сердечных сокращений и частоту дыхания. Поскольку кофеин является и водо- и жирорастворимым соединением, он легко пересекает гематоэнцефалический барьер, отделяющий кровоток от внутренней части мозга. Оказавшись в головном мозге, кофеин действует как неселективный антагонист аденозиновых рецепторов (другими словами, как вещество, снижающее эффекты аденозина). Молекула кофеина структурно подобна молекуле аденозина, и может связываться с аденозиновыми рецепторами на поверхности клеток без их активации, тем самым действуя как конкурентный ингибитор. Аденозин содержится во всех частях организма, потому что он играет роль в основном механизме производства энергии аденозинтрифосфата (АТФ), и также необходим для синтеза РНК. Кофеин также имеет дополнительные функции в головном мозге. Данные показывают, что аденозин в головном мозге действует, защищая мозг путем подавления нейронной активности и увеличения кровотока через рецепторы, расположенные на гладких мышцах сосудов. Уровни аденозина в мозгу увеличиваются при воздействии метаболического стресса, например, при отсутствии кислорода и прерывании кровотока. Существуют доказательства того, что в некоторых частях мозга аденозин функционирует как синаптически высвобождаемый нейромедиатор; однако, аденозин, связанный со стрессом, увеличивается, по всей видимости, при производстве с помощью внеклеточного метаболизма АТФ.

В качестве конкурентного неселективного ингибитора фосфодиэстеразы, кофеин повышает внутриклеточный цАМФ, активирует протеинкиназу А, ингибирует ФНО-альфа и синтез лейкотриена, уменьшает воспаления и врожденный иммунитет.

Кофеин замедляет мозговое кровообращение, о чем свидетельствуют данные позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга, ксенонового клиренса, МРТ и транскраниального доплера. Замедление церебрального кровотока говорит о понижении кровяного давления в головном мозге. Что касается влияния кофеина на кровообращение у людей с разной степенью привыкания к нему, то ученые заметили, что у заядлых «кофеманов» при употреблении кофеина мозговое кровообращение замедляется, тогда

как отказ от кофеина способствует его ускорению, а в ходе более позднего исследования (методом инфракрасной спектроскопии) было установлено, что низкие дозы кофеина (75мг) замедляют церебральное кровообращение у всех, но у людей, не привыкших к кофеину – гораздо более существенно. Несмотря на то, что 75мг кофеина по-разному действуют на людей с различной степенью привыкания к нему, более высокие дозы (от 200мг) действуют на всех приблизительно одинаково, поэтому ученые предполагают, что низкие дозы кофеина вызывают привыкание (до определенной степени); другой эксперимент с участием заядлых «кофеинщиков», которые на неделю отказались от кофеина, привел к более значительному замедлению мозгового кровообращения у этих людей в ответ на 200 мг кофеина (спустя неделю после воздержания). Замедление церебрального кровообращения приводит к понижению кровяного давления в головном мозге; этот эффект менее выражен у людей с толерантностью к кофеину (вследствие постоянного приема низких доз), однако зависимость между степенью привыкания и действием кофеина в данном случае менее выражена, чем в других. Но, как ни странно, несмотря на то, что у «толерантных» людей 200мг кофеина способствует замедлению церебрального кровотока на  $34,5+/-2,6\%$ , скорость насыщения крови кислородом при этом практически не меняется (она лишь незначительно увеличивается, в среднем, на  $5,2+/-6,4\%$ ), а это наталкивает на мысль, что замедление кровообращения не является нарушением нервной функции. В целом, в головном мозге скорость насыщения крови кислородом не имеет отношения к скорости церебрального кровообращения (под действием кофеина). Таким образом, несмотря на то, что кофеин замедляет мозговое кровообращение, это не отнюдь не значит, что в головной мозг поступает меньше кислорода.

И теперь несколько слов о токсичности кофеина. Передозировка кофеином может привести к чрезмерной стимуляции ЦНС под названием «кофеиновая интоксикация». Этот синдром обычно наблюдается только после приема больших доз кофеина, намного превышающих дозы, содержащиеся в типичных напитках с кофеином и таблетках кофеина (например, более 400-500 мг за один раз). Симптомы интоксикации кофеином сопоставимы с симптомами передозировки другими стимуляторами, и могут включать беспокойство, суетливость, волнение, бессонницу, покраснение лица, увеличение мочеиспускания, желудочно-кишечные расстройства,

мышечные подергивания, бессвязный поток мыслей и слов, раздражительность, нерегулярное или быстрое сердцебиение и психомоторное возбуждение. В случаях гораздо больших передозировок, может наблюдаться мания, депрессия, повреждения рассудка, дезориентация, расторможенность, бред, галлюцинации, психоз и острый некроз скелетных мышц. Экстремальная передозировка может привести к летальному исходу. Средняя летальная доза перорально составляет 192 мг на килограмм у крыс. Полулетальная доза кофеина в организме человека зависит от индивидуальной чувствительности, и, по оценкам, составляет около 150-200 миллиграммов на килограмм массы тела или примерно от 80 до 100 чашек кофе для среднего взрослого. Хотя при обычном приеме кофе достижение смертельной дозы кофеина довольно трудно, это возможно при приеме высоких доз таблеток кофеина. Смертельная доза может быть ниже у лиц со сниженной способностью к метаболизму кофеина. Хронические заболевания печени являются одним из факторов, которые могут замедлять метаболизм кофеина. Сообщалось о смерти человека, развившего цирроз печени при передозировке кофеином. Препараты, такие как флувоксамин или левофлоксацин, могут оказывать такой же эффект, блокируя фермент печени, отвечающий за метаболизм кофеина, увеличивая таким образом центральные эффекты и концентрации в крови кофеина в пять раз. Точная причина смерти в таких случаях является неоднозначной, но может привести к сердечной аритмии, ведущей к остановке сердца. Лечение тяжелой интоксикации кофеином в целом является поддерживающим, обеспечивая лечение непосредственных симптомов, однако, при наличии у пациента очень высокого уровня кофеина в сыворотке, ему может потребоваться перитонеальный диализ, гемодиализ или гемофильтрация.

Следующее вещество – это Таурин. Наличие данного вещества вызывает много дискуссий. Таурин (суточный объём 40-400 мг) – это ингибитор желчных кислот, входящих в состав желчи. Он играет важную роль в метаболизме печени, в норме выполняя ее детоксикационную функцию. В энергетических напитках доза его составляет 8000 мг, что угнетает детоксикационную функцию печени, а при наличии патологии, эти эффекты значительно усиливаются.

Особое внимание привлекают к себе входящие в состав энергетических напитков такие вещества как E 1520 – Пропилен-

гликоль, и E1518 – Триацетат глицерина. Они используются как консерванты и широко применяются в пищевой промышленности. Однако имеются данные, что эти составляющие считаются прекрасными растворителями огромного количества самых различных по своим классам соединений, пищевых продуктов и органических соединений. Попадая в организм человека являются поставщиками альдегидов (мощных растворителей).

Таким образом можно сделать вывод, что токсическое действие растворителей, таурина, усиливается действием стимуляторов, в частности кофеином.

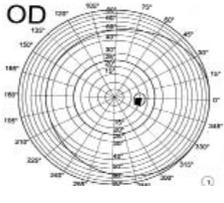
Так же внимание хотелось бы уделить глюкоуронолактону, так как он представлен в энергетических напитках в высоких дозах. Достаточно высокие дозы глюкоуронолактона (в 250-500 раз превышающее суточную естественную выработку), неизвестно как взаимодействуют с кофеином. Поэтому эксперты заявляют, что безопасность использования таких высоких доз глюкоуронолактона еще не определена, что требует проведения дальнейших исследований.

**Приводим описание нетипичного случая токсического нейроретинита у подростка в результате употребления энергетических напитков.**

Под нашим наблюдением находился подросток 16 лет, девочка, обратившаяся с жалобами на снижение зрения и искажения предметов на левом глазу. Впервые отмечено снижение зрения в июне 2016 г., обратилась за помощью в сентябре 2016г. и сразу же была госпитализирована с ДЗ: Нейроретинит обоих глаз невыясненной этиологии. Из анамнеза заболевания: в период с июня по август употребляла энергетические и алкогольные напитки, однако не была проведена связь с текущим состоянием. Из анамнеза жизни: подросток болезненный, страдает частыми ОРВИ, в раннем возрасте выявлен доброкачественный пигментный гепатоз (болезнь Жильбера, дискинезия желчного пузыря), что говорит о неполной состоятельности органов выделения.

В отделении были проведены следующие офтальмологические методы исследования: визометрия, периметрия, рефрактометрия, пневмотонометрия, офтальмобиомикроскопия с оптической линзой 90Д и 78Д, Фотографии глазного дна с регистрацией на фундус камере Topcon PIC-NW7SF, Оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ).

Функциональные показатели при поступлении

|                  | Правый глаз                                                                       | Левый глаз                                                                        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Острота зрения   | 1,0                                                                               | 0,5н.к                                                                            |
| Пневмотонометрия | 17 мм рт. ст.                                                                     | 18 мм рт. ст.                                                                     |
| Цветоощущение    | нормальный трихромат                                                              | нормальный трихромат                                                              |
| Периметрия       |  |  |

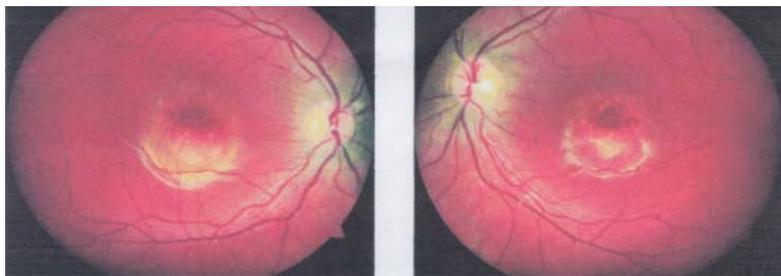


Рис. 1. При обследовании глазного дна с помощью фундус камеры.

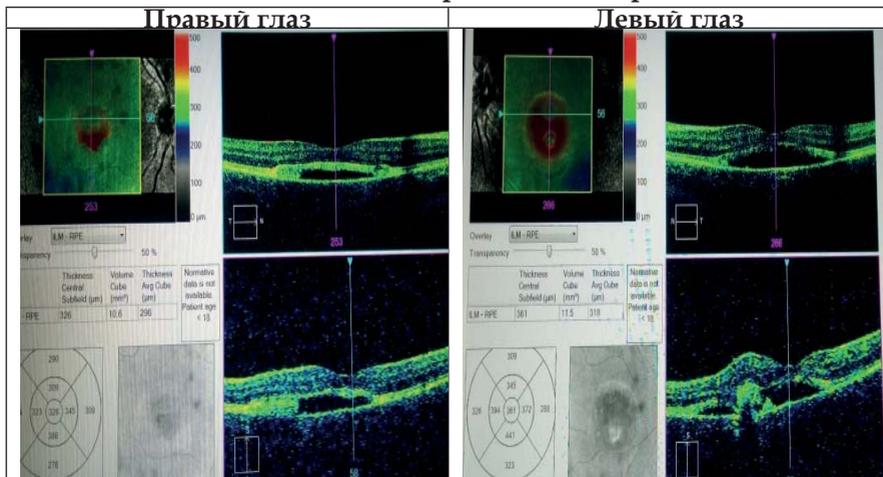
При осмотре глазного дна обращает на себя внимание симметричность изменений макулярной области и диска зрительного нерва. Диск зрительного нерва (ДЗН) бледноват, контуры его нечеткие за счет отека перипапиллярной сетчатки, больше справа, такой же отек распространяется по ходу аркад крупных сосудов. Артерии резко сужены, вены расширены, извиты, неравномерного калибра. В макулярной области определяется обширный отек с уровнем жидкости размерами 4 диаметра диска зрительного нерва (ДДЗН) справа и 3ДДЗН слева. В верхней части макулярной области имеется зона гиперпигментации и микрогеморрагии.

На ОКТ ОД: фовеолярный контур сглажен, слои сетчатки контурируются, сетчатка утолщена с назальной стороны оптического среза и в проекции фовеа, в проекции фовеа и парафовеолярной зоне отслойка нейроэпителия (НЭ) с формированием полости с

гипопигментированным содержимым (жидкостью). Пигментный эпителий прилежит на всё протяжении, определяются элементы деструкции.

Таблица 2

Оптическая когерентная томограмма



На ОКТ ОС: фовеолярный контур сглажен, слои сетчатки контурируются, сетчатка утолщена с назальной стороны оптического среза и в проекции фовеа, в проекции фовеа и парафовеолярной зоне в проекции фовеа и парафовеолярной зоне отслойка НЭ с формированием полости с гипопигментированным содержимым (жидкостью). Целостность пигментного эпителия нарушена, имеются гиперрефлективные включения.

Общеклинические обследования: Клинический анализ крови: Нв – 121г/л, Эр. – 4,41\*1012, Л.- 10,1\*109, Пал. – 2%, Сег. – 74 %, Эозин.-2%, Мон. – 2%, Лим.-20%, СОЭ – 3 м/моль.

Общий анализ мочи: Уд. Вес-1025, Реакция – щелочная, Белок, глюкоза, эритроциты – отсутствует, лейкоциты – 1-2 в п/з, эпителий – густо, много.

Анализ крови на ревмопробы: infoАСЛ – О 200 МЕ/мл, С-реактивный белок – отрицательный, Ревматоидный фактор – отрицательный.

Ig G ВПГ 1/2 тип: 16,438. Ig G ЦМВ : 5,879. ПЦР в ВПГ ВПГ 1/2 тип – отрицательно. ПЦР ЦМВ – отрицательно.

Биохимический анализ крови: Общ. Билирубин – 34,8 мкмоль/л, Прямой билирубин – 6,4 мкмоль/л, Непрямой билирубин – 28,4 мкмоль/л, АлАТ – 32,5г/л, АсАТ – 20,0г/л, Тимоловая проба – 1,3.

Биохимический анализ крови: Общ. Билирубин – 42,8 мкмоль/л, Прямой билирубин – 5,0 мкмоль/л, Непрямой билирубин – 35,8 мкмоль/л, АлАТ – 12,9г/л, АсАТ – 2,1г/л, Тимоловая проба – 1,3.

**Лечение** в стационаре проводилось в течение 21 дня.

Общая терапия: антибактериальные препараты (в/м цефтриаксон), противовоспалительные препараты (п\б дипроспан, в/в NaCl 0.9%+L-лизина эсцинат, в/м траумель), десенсебилизирующие препараты (внутри лоратадин), дегидратационные препараты (внутри лимфомиозот), ретинопротекторы (в\м эмоксипин, в/м дицинон).

Местная терапия: антибиотики и противовоспалительные препараты (инстиляции макситрола, диклофа).

Таблица 3

**Показатели при выписке**

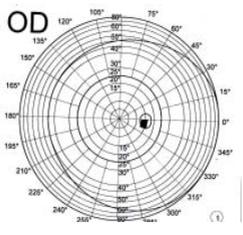
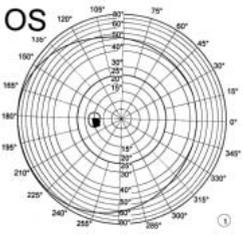
|                         | Правый глаз   | Левый глаз    |
|-------------------------|---------------|---------------|
| <b>Острота зрения</b>   | 1,0           | 0,7 н.к       |
| <b>Пневмотонометрия</b> | 17 мм рт. ст. | 18 мм рт. ст. |

Офтальмоскопия и оптическая когерентная томография: без динамических изменений.

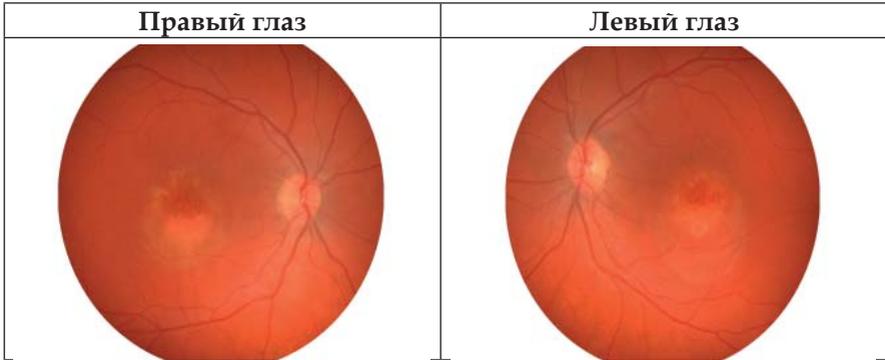
Пациентка обратилась через 1 месяц жалобами на прогрессивное снижение зрения левого глаза и ухудшение зрения правого глаза.

Таблица 4

**Функциональные показатели при повторном поступлении**

|                         | Правый глаз                                                                         | Левый глаз                                                                          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Острота зрения</b>   | 1,0                                                                                 | 0,6 н.к                                                                             |
| <b>Пневмотонометрия</b> | 17 мм рт. ст.                                                                       | 18 мм рт. ст.                                                                       |
| <b>Цветовосприятие</b>  | нормальный трихромат                                                                | нормальный трихромат                                                                |
| <b>Периметрия</b>       |  |  |

При обследовании глазного дна с помощью фундус камеры



В офтальмоскопической картине отмечается положительная динамика, ДЗН бледный, контуры определяются, сохраняется перипапиллярный отек, а по ходу крупных сосудистых аркад отёк отсутствует. В макуле значительно уменьшилась зона отека, уровень жидкости рассосался, однако сохраняется зона гиперпигментации и формируется зона фиброза больше слева.

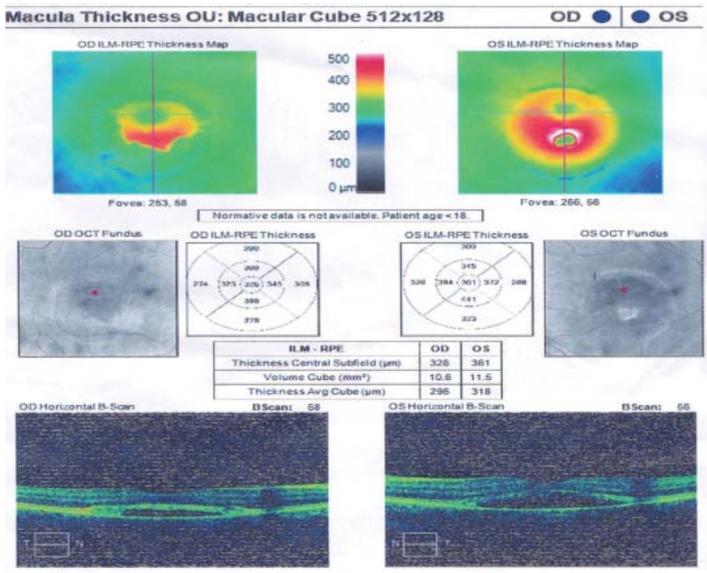


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма.

На ОКТ ОИ: фовеолярный контур сглажен, слои сетчатки контурируются, сетчатка утолщена с назальной стороны оптического среза и в проекции фовеа, в проекции фовеа и парафовеолярной зоне отслойка НЭ, с формированием полости с гопопигментированным содержимым (жидкостью). Пигментный эпителий прилежит на всём протяжении, имеются элементы деструкции. По сравнению с предыдущим исследованием (ОКТ) толщина сетчатки уменьшилась на 40 микрон(мкм).

**Лечение** проводилось с помощью ретинопротекторов (п\б и в\м ретиноламин, в\м кортексин).

Таблица 6

При выписке

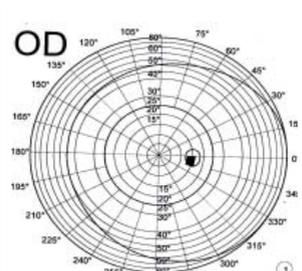
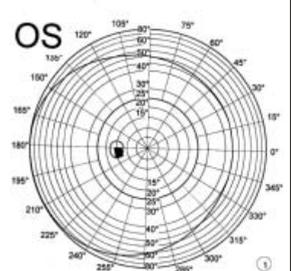
|                         | Правый глаз   | Левый глаз    |
|-------------------------|---------------|---------------|
| <b>Острота зрения</b>   | 1,0           | 0,7н.к        |
| <b>Пневмотонометрия</b> | 17 мм рт. ст. | 18 мм рт. ст. |

Офтальмоскопия и оптическая когерентная томография: без динамических изменений.

Через 1 год поступила на плановый курс поддерживающего лечения:

Таблица 7

Функциональные показатели при повторном поступлении

|                         | Правый глаз                                                                         | Левый глаз                                                                          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Острота зрения</b>   | 1,0                                                                                 | 0,8 н.к                                                                             |
| <b>Пневмотонометрия</b> | 15 мм рт. ст.                                                                       | 18 мм рт. ст.                                                                       |
| <b>Цветовосприятие</b>  | нормальный трихромат                                                                | нормальный трихромат                                                                |
| <b>Периметрия</b>       |  |  |

При осмотре глазного дна: ОД - диск зрительного нерва (ДЗН) бледноват, контуры его нечеткие за счет отека перипапиллярной сетчатки, отек распространяется по ходу аркад крупных сосудов. Артерии резко сужены, вены расширены, извиты, неравномерно-

го калибра. В макулярной области определяется обширный отек с уровнем жидкости размерами 2 диаметра диска зрительного нерва (ДДЗН). ОС - диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, контуры четкие. Артерии и вены среднего калибра. В макулярной области определяется отек с уровнем жидкости размерами 1 диаметра диска зрительного нерва (ДДЗН) и дегенеративные очаги.

Таблица 8

При обследовании глазного дна с помощью фундус камеры

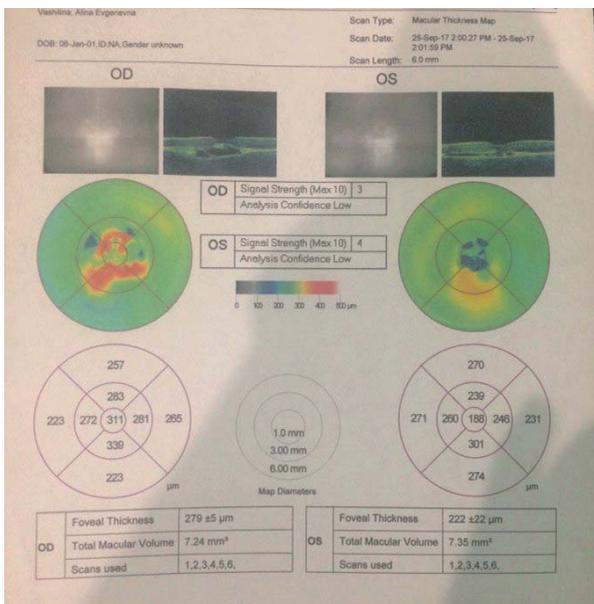
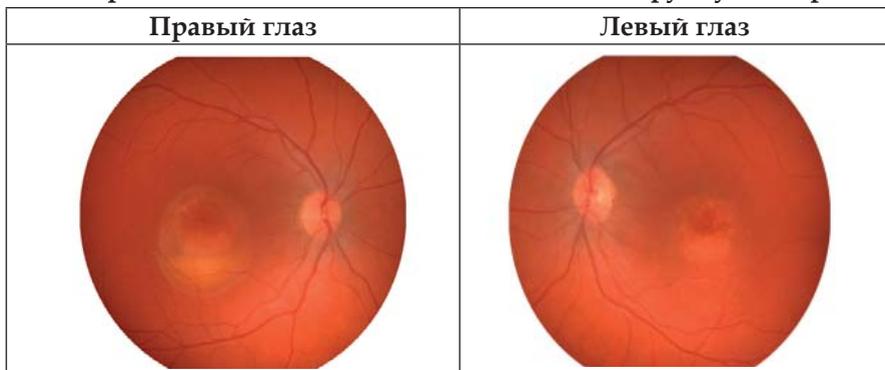


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма.

ОД: Фовеолярный контур сглажен, сетчатка утолщена в парафовеолярной зоне  $\max$  339 мкм (по сравнению с нормой - 250 мкм). В толще сетчатки имеются гиперрефлективные включения. В проекции фовеа и парафовеолярной зоне отслойка НЭ (высотой 224 мкм и длиной 2446 мкм), с формированием полости с гипопигментированным содержимым (жидкостью). Пигментный эпителий прилижет на всём протяжении, неоднороден.

ОС: Фовеолярный контур сглажен, сетчатка утолщена в парафовеолярной зоне  $\max$  301 мкм (по сравнению с нормой - 250 мкм). В толще сетчатки имеются гиперрефлективные включения. С носовой стороны оптического среза до фовеа отслойка НЭ (высотой 100 мкм и длиной 3817 мкм), с формированием полости с гипопигментированным содержимым (жидкостью). Пигментный эпителий прилижет на всём протяжении, неоднороден.

Таблица 9

При выписке

|                  | Правый глаз   | Левый глаз    |
|------------------|---------------|---------------|
| Острота зрения   | 1,0           | 1,0           |
| Пневмотонометрия | 17 мм рт. ст. | 18 мм рт. ст. |

Офтальмоскопия и оптическая когерентная томография: без динамических изменений.

Анализируя объективные данные и обследования можно предположить наличие зон фенистрации в мембране Бруха, в результате чего происходит скопление жидкости под нейроэпителием. По всей вероятности вещества входящие в состав энергетиков (кофеин или экстракт гуараны, глюкуронолактон (сахароза), таурин, витамины (А,С,Е,Р и все группы В), инозит, микроэлементы (S,К, Mg, Na, Fe, Cl), красители и консерванты (Е1520 – пропиленгликоль, Е1518 – триацетат глицерина) действовали как растворители тканей. Что подтверждает осмотр через год, который показал наличие рубцового процесса в центральных отделах сетчатки.

**Выводы**

1. Токсические поражения зрительного нерва и сетчатки в настоящее время имеют разнообразную этиологию. На данном клиническом примере четко показано токсическое влияние состава энергетических напитков на нервную ткань подростка, зрительный нерв, в частности.

2. Данные обследования также четко проводят параллель между наличием хронических заболеваний органов выделения (в данном случае б-нь Жильбера) на степень выраженности поражения зрительного нерва и сетчатки.

3. Данное наблюдение ярко демонстрирует глубокие изменения в сетчатке, которые происходят на фоне применения энергетиков у подростка со скомпрометированным анамнезом.

4. Мы собираемся и далее проводить наблюдение за данным подростком, а также делать выборку пациентов с подобной патологией и более тщательно собирать анамнез, на предмет применения энергетиков.

### Литература

1. Басинский С. Н. Клинические лекции по офтальмологии / С. Н. Басинский, Е. А. Егоров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 127 с.
2. Березов Т.Т. Биологическая химия: учебник / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
3. Густов А.В. Практическая нейроофтальмология / Густов А.В. – НГМА, 2003. – 262 с.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / В. Г. Кукес. – Москва: ГЭО- ТАР-МЕД, 2009. – 432 с.
5. Северин Е.С. Биохимия: Учебник для вузов / Е.С. Северин. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 779 с.
6. Сомов Е.Е. Клиническая офтальмология / Е.Е. Сомов. – Мед-пресс-информ, 2005. – 237 с.
7. Трон Е. Ж. Глаз и нейрохирургическая патология / Е. Ж. Трон. – Л.: Медицина, 1966. – С. 23–24.
8. Чупров А.Д. Заболевания сетчатки и зрительного нерва / А.Д. Чупров, Ю.В. Кудрявцева. – Кировская Государственная Медицинская Академия, 2007. – 605 с.
9. Sigmon S.C. Caffeine withdrawal, acute effects, tolerance, and absence of net beneficial effects of chronic administration: cerebral blood flow velocity, quantitative EEG, and subjective effects / S.C.Sigmon // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2009. – №32 (4). – P. 324–331.

### Резюме

**Петруня О.М., Соловьева И.В., Логвинова И.Б., Хворостяная И.В., Коробчинская Е.П., Скокова А.А.** Наше наблюдение случая нетипичного токсического нейроретинита у подростка после приема энергетиков.

Токсические поражения зрительных нервов (ЗН) возникают в результате острых или хронических воздействий на зрительный нерв экзогенных или эндогенных токсинов. Любая нервная структура чувствительна к воздействию токсических веществ, а ЗН отличается особой чувствительностью. Наиболее частые случаи поражения ЗН при употреблении метилового алкоголя, при хроническом алкоголизме (хроническая интоксикация алкоголем), у заядлых курильщиков, а так же при длительном воздействии на организм человека химических веществ и реагентов. В каждом их перечисленных случаев имеется определенная клиническая картина развития невритов и их последствий. Наше внимание привлек редкий случай нетипичного токсического нейроретинита у подростка 16 лет, после приема энергетиков.

**Ключевые слова:** токсические вещества, зрительный нерв, нейроретинит.

### Summary

**Petrunya O. M., Solovyova I. V., Logvinova I. B., Khvorostyanaya I. V., Korobchinskaya E. P., Skokova A. A.** *Our case is atypical toxic neuroretinitis a teenager after ingestion of energy drinks.*

Toxic lesions of the optic nerves (ZN) result from acute or chronic effects on the optic nerve exogenous or endogenous toxins. Any neural structure sensitive to the effects of toxic substances, and ZN is of particular sensitivity. The most frequent cases of damage of ZN in the use of methyl alcohol in chronic alcoholism (chronic alcohol intoxication), in heavy smokers, as well as prolonged exposure on the human body of chemicals and reagents. In each of these cases, there is a definite clinical picture of the development of neurites and their consequences. Our attention was attracted by a rare case of atypical toxic neuroretinitis a teenager 16 years after taking power.

**Key words:** toxic substances, optic nerve, neuroretinal.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Г.Н. Давидчук*

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА**

**А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Введение**

С учетом современных данных за последние десятилетия, во многих странах мира все большую распространенность и актуальность приобретают хронические заболевания, в частности гепатологического профиля [1,2]. Достаточно весомым прогрессом в гепатологии стало выделение неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), занимающего 4-е место, опережая вирусный гепатит В, в самостоятельную нозологическую единицу [3]. Для жителей экологически неблагоприятного, крупного промышленного региона Донбасса, ситуация усложняется тем, что в условиях высокого уровня загрязнения окружающей среды ксенобиотиками, существенно нарушается функциональное состояние паренхимы печени вследствие негативного влияния токсичных соединений, что способствует росту заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени, в том числе и НАСГ [4].

Более того, в условиях экологически неблагоприятных регионов усиливается вероятность возникновения вторичных иммунодефицитных состояний, что становится причиной возникновения у жителей всевозможных вирусных инфекций [5]. Одной из подобных является Эпштейн-Барр вирусная инфекция – причина инфекционного мононуклеоза (ИМ), все чаще встречающегося в современной практике. Считается, что гепатолиенальный синдром наряду с изменениями функциональных проб печени, возникающих при ИМ, обусловленные не прямым цитопатическим действием на печень самого вируса, а токсическим действием свободных радикалов [6,7], которые и без того образуются при НАСГ. Иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер, и касаются как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, что отражает

суть ИМ как болезни иммунной системы. Было также установлено, что нарушения иммунитета, которые характерны для НАСГ и ИМ, коррелируют со сдвигами микрогемодинамики [8]. Нарушения со стороны микроциркуляторного русла (МЦР) приводят к существенному уменьшению объема перфузии артериальной кровью органов и тканей, в том числе и печени, и тем самым играют немалую роль в прогрессировании хронических поражений ее паренхимы [9]. Именно поэтому, в этом плане наше внимание привлекла идея изучения функциональных и морфологических показателей микрогемодициркуляции у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ с целью дальнейшей разработки рациональных методов коррекции выявленных нарушений.

**Целью нашего** исследования было изучение функциональных и морфологических показателей микрогемодициркуляции у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ.

#### **Материалы и методы исследования**

Под нашим наблюдением было 58 больных с диагнозом НАСГ на фоне перенесенного в анамнезе ИМ. Возраст обследованных пациентов составлял от 19 до 49 лет, из них было 27 мужчин (46,6%), 31 женщина (53,4%). Все обследованные постоянно проживали в условиях промышленного региона Донбасса с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, что, безусловно, негативно влияло на состояние их здоровья.

Диагноз НАСГ в свое время был верифицирован на основании данных анамнеза *morbi et vitae*, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Ультразвуковыми признаками НАСГ считали диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость сосудистого рисунка [10,11]. Для исключения вирусного поражения печени было проведено исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов (ВГ) – ВГВ, ВГС и ВГД с помощью метода ИФА. При наличии маркеров ВГ в крови эти больные были исключены из дальнейшего исследования. Из работы были исключены также лица, которые по данным анамнеза злоупотребляли алкогольными напитками и находились на учете у врача-нарколога, или имели опыт введения наркотических веществ.

Кроме того, у каждого пациента мы собирали данные анамнеза об особенностях перенесенного ИМ в прошлом. Диагноз ИМ

был поставлен с учетом эпидемиологических данных и клинической картины. Лабораторным подтверждением заболевания был лимфоцитоз и содержание атипичных мононуклеаров свыше 10 %, выявление специфических антител класса IgM к капсидному антигену VCA, к раннему антигену (EA) и к ядерному антигену (NA-1) в острый период болезни в сыворотке крови ИФА методом, а также выявлением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК вируса [12]. На момент исследования пациенты преимущественно находились в стадии реконвалесценции, что подтверждалось повышенным содержанием антител класса IgG к антигенам вируса. Обязательными условиями было исключение ВИЧ-инфекции, других репликативных форм герпесвирусных инфекций: ВПГ<sup>1/2</sup>, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ 6.

Все обследованные больные с НАСГ на фоне перенесенного ИМ получали общепринятое лечение. Терапия включала диетическое питание - стол №5, обогащенный липотропными ингредиентами и жирорастворимыми витаминами с ограниченным содержанием животных жиров и холестерина, а также общепринятое лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты и витамины. В целом лечение обследованных больных осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» [10].

Общепринятые рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели с использованием унифицированных методов определения в крови уровня общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина и альбумина в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамаглутамилтраспептидазы (ГГТП), показателя тимоловой пробы.

В качестве основного метода изучения состояния микрогемодинамики у обследованных больных использовали лампу щелевую универсальную ЩЛ-2М, предназначенную для визуальной биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (ББК), а также проводили морфометрию капилляров ногтевого ложа с использованием капилляроскопа М-60 А [13, 14]. Мы анализировали ход и калибр микрососудов, наличие сосудистых аневризм и клубочков, артериоло-венулярный

коэффициент (АВК), функционирование артериоло-венулярных анастомозов (АВА), скорость и характер кровотока в МЦР, число функционирующих капилляров и состояние внесосудистых зон, в том числе паракапиллярных. К тому же, при морфометрии капилляров ногтевого ложа (капилляроскопии) учитывали форму капиллярных петель, их количество в поле зрения, характер кровотока и видимость микрососудов, состояние капилляроскопического фона. Для количественного анализа выражения морфологических изменений со стороны МЦР рассчитывали индексы сосудистых (К11), внутрисосудистых (К12), внесосудистых (периваскулярных) (К13) нарушений [14], и общий (интегральный) конъюнктивальный индекс (КИ общ.) по формуле:  $K_{\text{Общ.}} = K11 + K12 + K13$ .

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин ( $M \pm m$ ) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении  $P \leq 0,05$ , а высоко достоверными при  $P \leq 0,01$ ). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST.

#### **Полученные данные и их обсуждение**

До начала лечения большинство обследованных нами больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ предъявляли жалобы на общую слабость, недомогание, постоянную повышенную утомляемость, которая наблюдалась у всех пациентов и зачастую не исчезала после отдыха. Характерным было также наличие снижения аппетита, тяжести в правом подреберье, горечи или металлического привкуса во рту. У 12 больных (20,7%) имел место периодически возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время. При объективном обследовании мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 33 пациентов (56,9%), практически у всех (93,1%) - наличие голубизны склер (признак Високовича), у 26 больных (44,8%) увеличение размеров печени, которая выступала на 2-3 см из-под края реберной дуги, ее уплотнение, чувствительность печеночного края при пальпации. В целом данная клиническая картина соответствовала обострению стеатогепатита на фоне перенесенного ИМ.

При сонографическом исследовании органов брюшной полости было установлено диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием небольшого количества мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость или стертость сосудистого рисунка, нечеткая визуализация диафрагмально-

ного контура печени, дистальное затухание эхо-сигнала, что является характерным для сонографической картины НАЖБП и НАСГ.

При биохимическом обследовании было установлено, что у части больных (34 чел., 58,6 %) имело место повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови, что составляло в среднем 23,5-29,5 мкмоль/л, при этом, фракция прямого билирубина была в пределах 5,9-9,6 мкмоль/л; в то же время активность АлАТ у всех больных была увеличена в пределах 0,9-1,6 ммоль/ г л, АсАТ также повышенная и составляла 0,7 – 1,55 ммоль/ г л. Активность ГГТП и ЩФ соответствовала значениям нормы, что указывало на отсутствие холестатического компонента у обследованных пациентов. Однако было характерным повышение показателя тимоловой пробы в пределах 5,6-7,9 ед. В целом по данным клинико-биохимического исследования мы отмечали у всех пациентов состояние умеренного обострения НАСГ или нестойкой ремиссии хронической патологии печени.

Анализ полученных данных относительно морфологических и функциональных показателей МЦР продемонстрировал, что до начала лечебных мероприятий у пациентов, находившихся под наблюдением, были обнаружены нарушения микрогемоциркуляции, которые охватывали все отделы МЦР – сосудистый, внутрисосудистый и паравазальный. При исследовании методом ББК было установлено наличие генерализованного спазма артериол, что зачастую сопровождалось также дилатацией венул, неравномерностью их калибра, извитостью меандроподобного характера. Выявлялись также микроаневризмы стенок микрососудов: чаще в артериолах, реже в венулах. АВК у подавляющего большинства больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ, составлял 1:4-1:5, а в некоторых случаях достигал даже 1:6. Характерна была также выраженная полиморфность капилляров в виде их извитости и деформации. Кроме того, отмечалось существенное снижение общего количества функционирующих капилляров с образованием достаточно обширных аваскулярных зон. Выявление деформации определенного количества сосудистых клубочков свидетельствовало о значительных морфологических нарушениях со стороны МЦР у больных НАСГ на фоне перенесенного ИМ.

Использование метода ББК позволило также обнаружить четко выраженные внутрисосудистые нарушения, а именно: мы отмечали замедление кровотока в венулах, порой вплоть до развития стаза, на фоне сладж-синдрома II-III степени, что проявлялось наличием гранулярно-зернистого кровотока. У ряда пациентов нам

удалось обнаружить более выраженные расстройства микрогемодинамики - сладж-синдром III-IV степени не только в венулах, но и в капиллярах и артериолах, что проявлялось тотальной агрегацией формовых элементов крови во всех отделах МЦР. Таким образом, во время проведения ББК у больных с НАСГ, на фоне перенесенного ИМ мы отмечали внутрисосудистые нарушения разной степени выраженности – от замедления кровотока до его полного стаза.

Внесосудистые (параваскулярные) нарушения в МЦР у обследованных больных проявлялись разной степени выраженности периваскулярным отеком, а также наличием в околосоудистой зоне микрогеморрагий и пигментных пятен (от темно-бурых до желто-коричневых), что указывало на длительно существующие расстройства со стороны МЦР.

При морфометрии капилляров ногтевого ложа у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ мы отмечали бледность и мутность фона, недостаточную видимость капиллярных петель вследствие наличия выраженного перикапиллярного отека. Число видимых капиллярных петель в поле зрения значительно снижалось, что свидетельствовало о существенном уменьшении числа функционирующих капилляров. Ряд капилляров имели разную форму вследствие деформации: извилистые, в виде запятых, точек или восьмерок. Следовательно, использование обоих методов – ББК и морфометрии капилляров ногтевого ложа подтвердило наличие выраженных нарушений микрогемодинамики, которые охватывают все отделы МЦР – сосудистый, внесосудистый (параваскулярный) и внутрисосудистый.

До начала лечения было установлено, что у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ, изученные КИ были достоверно выше нормы (таблица). Из таблицы видно, что до начала проведения лечебных мероприятий показатель КИ1 у обследованных пациентов существенно превышал норму в среднем в 2,4 раза ( $P < 0,001$ ). Это свидетельствовало о наличии выраженных сосудистых нарушений у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ. Одновременно был существенно увеличен КИ2 – в среднем в 3,6 раза ( $P < 0,001$ ), что указывает на внутрисосудистые нарушения в отношении непосредственного состояния кровотока. Коэффициент КИ3 до начала лечения был существенно повышенным - в 12 раз ( $P < 0,001$ ) относительно нормы. В конце концов, интегральный показатель – КЮбщ., был выше нормы до начала лечебных мероприятий в 3,3 раза ( $P < 0,001$ ). Полученные

данные свидетельствуют о наличии выраженных расстройств микрогемодинамики как морфологического, так и функционального характера у пациентов с НАСГ на фоне перенесенного ИМ в анамнезе.

Таблица

**Конъюнктивальные индексы у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ в динамике общепринятого лечения ( $M \pm m$ )**

| Конъюнктивальные индексы | Норма    | Период обследования |               | P       |
|--------------------------|----------|---------------------|---------------|---------|
|                          |          | до лечения          | после лечения |         |
| KI1                      | 2,4±0,12 | 5,8±0,24            | 4,6±0,23      | P<0,001 |
| KI2                      | 1,4±0,05 | 5,1±0,4             | 2,9±0,6       | P<0,001 |
| KI3                      | 0,2±0,01 | 2,4±0,5             | 1,2±0,3       | P<0,001 |
| KЮбщ.                    | 4,0±0,2  | 13,3±0,2            | 8,7±0,3       | P<0,001 |

**Примечание:** показатель P вычисленный по отношению к норме для каждого KI.

Повторное исследование состояния микрогемодинамики после завершения курса лечения больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ позволило выявить определенную положительную динамику со стороны KI, но они все еще оставались достоверно выше показателей нормы. Так, KI1 у обследованных пациентов составлял  $4,6 \pm 0,23$ , что было в 1,9 раза выше нормы ( $P < 0,001$ ), KI2 был в пределах  $2,9 \pm 0,6$ , что в 2,07 раза превышало норму ( $P < 0,001$ ), показатель KI3 у больных, находившихся под наблюдением, составлял  $1,2 \pm 0,3$ , что в среднем в 6 раз превышало норму для данного показателя ( $P < 0,001$ ). Наконец, интегральный индекс KЮбщ. в этот период обследования был в среднем в пределах  $8,7 \pm 0,3$  балла, что превышало в 2,2 раза соответствующий показатель нормы ( $P < 0,001$ ).

При проведении ББК была выявлена положительная динамика со стороны МЦР, но в большинстве случаев сохранялся спазм артериол, расширение и неравномерность калибра венул, коэффициент АВК сохранялся в пределах 1:4-1:5, а в микрососудах выявлялся сладж-синдром II-III степени. Сохранялось наличие периваскулярного отека, а в ряде случаев и появление свежих микрогеморрагий, деформация микрососудов, наличие микроаневризм.

При морфометрии капилляров ногтевого ложа также оказывалось сохранение у обследованных пациентов значительных расстройств со стороны МЦР. Сохранялся мутный и бледный капилляроскопический фон, определенное число нефункционирующих капилляров (капиллярных «теней»), плохая видимость ка-

пилляров из-за наличия перикапиллярного отека. Функционирующие капилляры оставались деформированными. Следовательно, у больных с НАСГ на фоне перенесенного в анамнезе ИМ, после завершения курса традиционной терапии все еще сохранялись определенные морфологические и функциональные нарушения со стороны микрогемодинамики.

В клиническом плане на момент завершения лечения у 23 человек (39,6%) имели место остаточные явления обострения НАСГ на фоне перенесенного ИМ в виде сохранения астенического или астено-вегетативного синдрома, металлического привкуса или горечи во рту, дискомфорта в правом подреберье и умеренной гепатомегалии.

Таким образом, проведение общепринятой терапии у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ, безусловно, имеет положительное влияние на течение заболевания, но, к сожалению, не способствует полноценному и стойкому восстановлению функциональных и морфологических показателей микрогемодинамики. Именно поэтому мы считаем перспективным дальнейший поиск и совершенствование подходов к лечению больных с данной коморбидной патологией, а также исследование возможности применения в комплексе лечения препаратов, положительно влияющих на состояние МЦР.

### **Выводы**

1. До начала лечения большинство обследованных пациентов с НАСГ на фоне перенесенного ИМ имели жалобы на общую слабость, недомогание, постоянное чувство усталости, наличие дискомфорта и тяжести в правом подреберье, горечи во рту или металлического привкуса и снижение аппетита. Имел место периодически возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время. При объективном обследовании отмечалась субиктеричность склер с голубоватым оттенком, а также увеличение размеров печени, ее уплотнение, чувствительность печеночного края при пальпации. При биохимическом обследовании до начала лечения у ряда больных было выявлено повышение общего билирубина в сыворотке крови, умеренное увеличение активности АлАТ и АсАТ и показателя тимоловой пробы.

2. У больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ обнаруживаются четко выраженные функциональные и морфологические нарушения со стороны МЦР, которые охватывают все его отделы – сосудистый, внутрисосудистый и внесосудистый.

3. Проведение лечения больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ традиционными средствами, несомненно, способствует положительной динамике морфологических и функциональных показателей МЦР, однако при этом исследуемые показатели после завершения лечения по-прежнему оставались в разы выше нормальных значений. Таким образом, применение общепринятой терапии не обеспечивает полной нормализации показателей микроциркуляции.

6. Перспективой наших дальнейших исследований является изучение эффективности применения препаратов, положительно влияющих на состояние МЦР у подобных пациентов с данной коморбидной патологией.

### Литература

1. Бойко В.В., Павлов А.А., Жаров А.В. Методы исследования нарушений микроциркуляторного звена системного кровообращения / В.В. Бойко, А.А. Павлов, А.В. Жаров // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 4(42). – С. 103-109.

2. Жураковська Н.О. Роль процесів перекисного окислення ліпідів у механізмах ураження печінки при інфекційному мононуклеозі / Н.О. Жураковська // Гепатологія. – 2014. – № 4. – С. 40-45.

3. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) / Т.В. Ивашкин. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. – 38 с.

4. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. / А.Г. Комова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т.24.- №5. – С. 36-41.

5. Красников В.Е. Патофизиология микроциркуляции и периферического кровообращения: учеб. пособие. – Владивосток, 2013. – 126 с.

6. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2013. – №3. – С. 24-33.

7. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии. Учебное пособие / СПб.; 2016. – 367 с.

8. Полунина Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики: Пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. – М.; 2014. – 32 с.

9. Попкова С.М., Лецук С.И. Иммунная система человека в условиях неблагоприятной экосреды / С.М. Попкова, С.И. Лецук // Экология и окружающая среда. – 2017. – №2. – С. 24-28.

10. Ройтберг Г.Е. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. Учебное пособие. – М.; 2013. – 623 с.

11. Сакиев К.З. Влияние факторов окружающей среды на состояние гепатобилиарной системы населения, проживающего в экологически неблагоприятных регионах / К.З. Сакиев, Л.С. Батырбекава // Медицина и экология. -2015. - № 4. - С. 8-15.

12. Тотолян Г.Г. Течение хронических заболеваний печени различной этиологии у больных, инфицированных вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ): автореф.дис. к.мед.наук. Москва; 2012. - 35 с.

13. Фролов В.М. Проблеми оцінки імунітету та мікрогемодинаміки у осіб з вторинними імунodefіцітатами / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наукових праць. – Київ; Луганськ, 1998. – Вип. 2. – С. 188-197.

14. Фролов В.М. Иммунологические и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. – Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. – Том 1. –194 с.

#### Резюме

**Хабарова А.В., Соцкая Я.А.** Функциональные и морфологические показатели микроциркуляции у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Проведено обстеження 58 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) на фоні перенесеного інфекційного мононуклеоза (ІМ) з вивченням функціональних і морфологічних показателів мікрогемодинамічного русла (МЦР). В результаті, у даних пацієнтів були виявлені виражені функціональні і морфологічні порушення со сторони МЦР, які охоплюють все його відділи – судистий, внутрисудистий і внесудистий. Проведення лікування больових з НАСГ на фоні перенесеного ІМ традиційними засобами не забезпечує повної нормалізації показателів мікроциркуляції, що вимушує прибігати до пошуку препаратів, позитивно впливаючих на стан МЦР у подібних пацієнтів з даною коморбідною патологією.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, инфекционный мононуклеоз, микроциркуляторное русло.

#### Summary

**Khabarova A.V., Sotckaya Y.A.** Functional and morphological indicators of microcirculation in patients with non-alcoholic steatohepatitis in the presence of infectious mononucleosis.

58 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) were examined on the background of an infectious mononucleosis (MI) with the study of functional and morphological parameters of the microhemocirculatory bed (ICR). As a result, these patients showed pronounced functional and morphological disturbances from the ICR, which cover all of its departments - vascular, intravascular and extravascular. Carrying out of treatment of patients with NASH on the background of MI transferred by traditional means does not ensure complete normalization of microcirculation indices, which forces us to search for drugs that positively influence the condition of ICR in such patients with this comorbid pathology.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, infectious mononucleosis, microcirculatory bed.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г. Пустовой*

**ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ  
ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ**

**Е.А. Холина, Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

**Актуальность**

Активация познавательной деятельности студентов, повышение качества усвоения изучаемого материала, формирование клинического мышления на клинических кафедрах требуют внедрения инновационных технологий в учебный процесс, составляющими которого являются рациональная организация обучения студентов и четкий контроль успеваемости [1, 3, 4]. Наиболее эффективным методом обучения студентов на клинических кафедрах является работа «у постели больного» [2, 5]. Однако, отсутствие или ограниченное число тематических больных в клинике, ограниченное время практического занятия, небольшое количество занятий для изучения симптоматики нозологических форм, снижают эффективность освоения предмета [6, 7].

**Цель работы** - улучшение качества подготовки студентов на кафедре пропедевтики внутренней медицины.

**Полученные результаты и их обсуждение**

Для решения поставленной цели сотрудниками кафедры пропедевтики внутренней медицины ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» был создан учебно-методический комплекс по основным изучаемым дисциплинам для студентов 1-2-3 курсов. Обучающий комплекс предполагает использование при проведении практических занятий следующие инновационные компоненты: 1) тестовые задания для оценки исходного уровня знаний; 2) ситуационные задачи для контроля усвоения знаний «мозговой штурм», «case study», и на основании количественных критериев, в соответствии с балльно-рейтинговой системой, контролировать текущую и итоговую успеваемость студентов.

На кафедре накоплен большой опыт применения электронных средств в учебном процессе, который носит систематизированный

характер и является неотъемлемой частью учебного процесса. Во время практических занятий преподаватели используют демонстрационные и тестирующие программы по изучаемой теме.

Фантомы, имеющиеся на кафедре, позволяют демонстрировать ряд клинических симптомов (шумовая картина работы сердца, нарушения сердечного ритма, хрипы в легких), которые студент имеет возможность прослушать и диагностировать. На кафедре студентам предлагаются видео-аудио учебные материалы, электронные методические пособия, компьютерные программы для изучения электрокардиографии, аускультативных данных при обследовании дыхательной и сердечно-сосудистой систем для внеаудиторного изучения. Аналогичные материалы представлены в библиотеке университета.

При чтении лекций использование мультимедийных презентаций и акустической системы позволяет эффективно демонстрировать весь фото-видео-аудио материал, что повышает качество усвоения изучаемой дисциплины. Кроме того, лекторы прибегают к демонстрации репродукций картин известных художников, отрывков из произведений художественной литературы, описание клинических случаев из практики корифеев мировой медицины, что также позволяет повысить эффективность усвоения материалы.

Контроль качества знаний студентов на каждом практическом занятии оценивается по тестам и при самостоятельной работе студентов у постели больного. Тесты, созданные преподавателями кафедры для определения качества знаний студентов, по классификации Беспалько В.П., распределяются на 1 уровень (узнавание), 2 уровень (репродукция) и 3 уровень (продуктивная деятельность).

При существующей в университете рейтинговой системе знания, умения, навыки и компетентность, приобретаемые студентами в результате изучения дисциплины, оцениваются в баллах.

По завершению преподавания дисциплины определяется средний балл за текущую успеваемость. Предлагаемый расчет текущего контроля прост и удобен в практическом применении при преподавании клинической дисциплины.

### **Выводы**

Использование инновационных технологий в процессе обучения студентов в сочетании с адекватным текущим контролем знаний обеспечивают повышение качества овладения теоретическими знаниями и практическими навыками.

---

**Литература**

1. Балльно-рейтинговая система оценки качества обучения в системе зачетных единиц / Александров И., Афанасьева А., Сагитова Э., Строкينا В. // *Высшее образование в России*. – 2007. – № 7. – С. 25-28.
2. Интерактивный метод обучения в медицинском ВУЗе / Артюхина А.И., Марымова Е.Б., Македонова Ю.А., Фирсова И.В. // *Высшее образование в России*. – 2014, №4 – С.27-34.
3. Боброва Л. Н. Рейтинговая система оценки качества обучения / Л.Н. Боброва // *Наука и школа*. – 2005. – № 6. – С. 2-4.
4. Горяев Ю.А. Ситуационное и игровое обучение на кафедре пропедевтики внутренних болезней ИТМУ / Горяев Ю.А., Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. // *Новые технологии в образовании, научной и клинической работе Иркутского государственного медицинского института*. – Иркутск, 2007. – С. 20.
5. Дэвид Оуэн: История болезни: Недуги мировых лидеров последнего столетия. М., 2011. – С. 639.
6. Овсянников Е.С., Дробышева Е.С. Методы активного обучения в процессе преподавания внутренних болезней // *Мат. междунар. научно-практ. конф. Тамбов*, 2014. – С. 135-136.
7. Плотникова И.Е., Филозоп А.А., Комова С.Ю. Реализация компетентностного подхода в системе повышения квалификации научно-педагогических работников медицинского вуза // *Наука и бизнес: пути развития*, – 2014. – № 6 (36). – С. 11-14.

**Резюме**

**Холина Е.А., Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н. Инновационные технологии при изучении пропедевтики внутренней медицины.**

В статье приведены данные об использовании инновационных технологий на кафедре пропедевтики внутренней медицины в процессе обучения студентов в сочетании с адекватным текущим контролем знаний.

**Ключевые слова:** пропедевтика внутренней медицины, инновационные технологии, текущий контроль знаний.

**Summary**

**Kholina H.A., Sidorenko Yu.V., Ivanova L.N. Innovative technologies in the study of propedeutics to internal medicine.**

The article presents data on the use of innovative technologies at the Department of Propedeutics to Internal Medicine in the process of teaching students in combination with adequate current knowledge control.

**Key words:** propedeutics to internal medicine, innovative technologies, current knowledge control.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Г.Н. Давидчук**

**ТОЧНОСТЬ БИОПСИИ РЕЖУЩЕЙ ИГЛОЙ В СРАВНЕНИИ С ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИЕЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

Хуссейн Ахмад Азаб, А.И. Девдера

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Введение**

Рак слюнных желез составляет приблизительно от 3 до 6% всех опухолей головы и шеи, при этом общая заболеваемость в мире – 0,4 - 13,5 случаев на 100000 человек в год. До 80% неопухолевых, доброкачественных и злокачественных новообразований располагаются в околоушных железах. Из них наиболее распространены мукоэпидермоидные карциномы. Рак паротидной железы является редким, но часто может быть агрессивным, если его не обнаружить на ранней стадии [1, 2, 3].

Определение до операции инвазивной способности околоушных опухолей важно для выбора оптимального хирургического подхода и общего плана лечения. Дифференциация между доброкачественными и злокачественными опухолями околоушной железы не может быть проведена с использованием лишь физического обследования и методов получения изображений [4, 5].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) для диагностики поверхностно расположенных объемных процессов, включая поражения слюнных желез, технически проста, безопасна, быстра и экономична. Однако ТАБ имеет относительно низкую чувствительность при высокой специфичности для диагностики опухолей слюнных желез (менее 80% и до 97% соответственно). Низкую чувствительность ТАБ можно объяснить несколькими факторами, но в первую очередь это связано с трудностью диагностики недифференцированных карцином только по клеточной морфологии [6, 7].

Биопсия режущей иглой (БРИ) является относительно новым способом диагностики поражений слюнных желез. Поскольку интактные ткани и, главное, их неповрежденные ядра биоптируются для полноценного гистологического исследования, то диаг-

ностические параметры БРИ достигают 92% - 94% (чувствительность) и 99% - 100% (специфичность) [8 - 10].

### Материал и методы исследования

С целью сравнения диагностической точности и показателей субтипирования паротидных новообразований для их предоперационной оценки ТАБ и БРИ выполнены у 43 больных.

В нашем учреждении стандартный диагностический комплекс предоперационной оценки околоушных поражений включают компьютерную томографию и ТАБ/БРИ. Общая характеристика обследованных представлена в таблице 1.

Таблица 1

### Общая характеристика больных

| Показатель                   | n (%)                 |
|------------------------------|-----------------------|
| Возраст (средний)            | 41,2 (+/- 18,2)       |
| ПОЛ (муж/жен)                | 21/22 (48,9/51,2)     |
| Размер опухоли <3 см / >3 см | 13 (41,9) / 18 (58,1) |
| Местная распространенность   |                       |
| - поверхностная доля         | 28 (65,1)             |
| - глубокая доля              | 6 (14)                |
| - обе доли                   | 9 (20,9)              |

Средний возраст наших больных составлял  $41,2 \pm 18,2$  года, с равными долями мужчин и женщин. Сорок девять процентов опухолей были размером более 3 см, остальные поражения были меньше. Поверхностная доля была затронута в 65% случаев, у 14% больных глубокие доли были поражены и 21% больных имели тотальное паротидное поражение.

Все пункции проводились под контролем УЗИ с помощью датчиков переменной частоты - 2-5 МГц (низкочастотный) и 5-12 МГц (высокочастотный). Использованы иглы 14G и 16G и автоматическое пункционное устройство (Bard Magnum, USA). Длина режущей полости игл (15 или 22 мм) выбиралась в зависимости от размеров мишени и близости расположения к ней кровеносных сосудов. Сменные одноразовые иглы, для биопсийного пистолета, состоят из полый наружной части с режущей кромкой, и внутреннего сердечника с боковым пазом в концевой части. Всем пациентам выполняли местную анестезию кожи, подкожно-жировой клетчатки и подлежащих тканей, окружающих патологический очаг, 0,5% раствором новокаина. После выполнения указанных процедур и контрольного УЗИ проводили трепанобиопсию.

Иглу, заряженную в биопсийный пистолет, под постоянным УЗ контролем, в режиме реального времени подводили к наружному контуру очага и производили забор тканевого материала путем «выстрела». Все этапы проведения РБИ регистрировались на мониторе ультразвукового сканера. Затем биопсийная игла с фрагментом ткани извлекалась.

### Полученные результаты и их обсуждение

Прежде всего мы рассмотрели параметр адекватности полученного в результате ТАБ или БРИ материала для дифференциальной диагностики доброкачественного от злокачественного процесса (таблица 2).

Таблица 2

**Параметры опухолей слюнной околоушной железы по данным БРИ и ТАБ**

| параметр                                                | БРИ      | ТАБ      |
|---------------------------------------------------------|----------|----------|
| Неадекватный для диагностики результат                  | 2 (2,6%) | 5 (6,2%) |
| Отношение злокачественная/<br>доброкачественная опухоли | 8/35     | 12/31    |
| Локализация                                             |          |          |
| - слева                                                 | 23       | 20       |
| - справа                                                | 20       | 23       |
| - с двух сторон                                         | 2 (2,6%) | 5 (6,2%) |

Что касается адекватности полученного материала, то, как видно из таблицы 2, результаты ТАБ были хуже в 3 раза, чем БРИ. Такая частота недостаточного материала для цитологической оценки препаратов в нашем учреждении не может быть объяснена лишь одними субъективными факторами (мы применяем оборудование премиум класса, а врачи, осуществляющие ТАБ, высококвалифицированные, с опытом до 20 лет работы в этой области).

В общей сложности у 7 больных проведены повторные БРИ. В результате этого были выявлены аденоидная кистозная карцинома, карцинома слюнных протоков и онкоцитомы у 3 больных.

Из 43 случаев, включенных в окончательный анализ, результаты ТАБ были неубедительными. Всего по данным ТАБ+БРИ у 12 больных окончательным диагнозом были злокачественные новообразования и 31 были доброкачественными. Плеоморфная аденома или смешанные опухоли были наиболее распространенными доброкачественными поражениями (86%).

Чувствительность обнаружения злокачественных опухолей с использованием метода БРИ была значительно выше (88,2%), чем у ТАБ (58,2%). Специфичность, положительного прогностического уровня (ППУ) и негативного (НПУ) БРИ были без существенных различий с ТАБ.

Результаты были ложноотрицательными у 8 больных и ложноположительными – в 5 случаях. Ложно-отрицательные результаты БРИ были при наличии базально-клеточной аденокарциномы и карциномы ex pleomorphic adenoma. 6 случаев ложно-негативной трактовки цитологического исследования ТАБ включали аденоидную кистозную карциному, ацино-клеточную карциному, мукоэпидермоидную карциному, и онкоцитарную карциному. Так называемые «полноценные карциномы» (например, карцинома слюнных протоков) ни разу не были в категории ложно негативных по данным как ТАБ, так и БРИ.

Ложноположительные результаты ни одного метода не проявляли конкретных закономерностей; они могут быть результатом неправильного толкования патологических находок, если нет никаких артефактов подготовки препаратов к анализу.

Точные показатели субтипирования опухолей околоушной слюнной железы были значительно выше с помощью БРИ (88,3%), чем ТАБ (70,7%) Для доброкачественных опухолей по РБИ и ТАБ точность составила 91,8% и 80,5% соответственно.

Для злокачественных опухолей субтипизация опухолей была достигнута в 76,5% с помощью БРИ, и только в 18,2% ТАБ. Особые диагностические трудности как для БРИ, так и для ТАБ встречались, например, при необходимости изучать состояние экстракапсулярной инвазии. По определению, ни БРИ, ни ТАБ не являются надежными в дифференциации базальноклеточной аденокарциномы и онкоцитарной карциномы. Можно привести другие примеры – карцинома из экс-плеоморфной аденомы, эпителиальная-миоэпителиальная карцинома и т.д.

Иммуногистохимические исследования для подтипирования опухолей на гистологических препаратах БРИ позволят уточнить характер процесса. Например, экспрессия CD117 при аденоидной кистозной карциноме; гладкомышечный актин, калпонин и p63 в плеоморфной аденоме; и белок S100 в нейрогенной опухоли.

В 1999 году Buckland et al. [11] провели БРИ иглой 18 G вместо ТАБ тонкой иглой 23G для оценки поражений слюнных желез. Они сообщили об удовлетворительных результатах, основанных на их опыте диагностики и лечения.

Наше исследование БРИ и ТАБ демонстрирует превосходство БРИ над ТАБ для диагностики опухолей слюнных желез с точки зрения адекватности (97,4% против 93,8%), чувствительности (88,2% против 58,2%), специфичности (99,4% против 98,6%), ППУ (97,8% против 88,9%), НПУ (96,6% против 92,6%) и субтипирования опухолей (88,3% против 70,7%). Разнообразие и редкость карциномы слюнных желез, как правило, создают диагностические проблемы. Диагностика злокачественности может быть затруднена, когда рассматриваемые клетки по цитологическому исследованию не проявляют значимой атипии. Кроме того, опыт и знания патологов могут повлиять на точность ТАБ. В нашей работе мы показали, что карцинома слюнных протоков и плоскоклеточная карцинома не были ложно-негативны при использовании ТАБ. В то же время, карциномы с низким уровнем злокачественности (аденоидная кистозная карцинома, ациноклеточная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома и проч.), иногда ошибочно интерпретировались как доброкачественные поражения. ППУ и НПУ также были выше для БРИ.

Некоторые клиницисты предпочитают ТАБ, потому что у ТАБ есть такие технические преимущества, как простота процедуры, безопасность, экономическая эффективность. Однако, процедура БРИ обычно хорошо переносится, и фактическая частота осложнений меньше ожидаемой.

Появлявшиеся ранее единичные сообщения о травме лицевого нерва и посеве раковых клеток по ходу пункционной иглы не подтвердились. Осложнениями являются: субклиническая гематома, временная слабость лица после местной анестезии и образование слюнных свищей. Крайне редкая их встречаемость не позволяет привести конкретных цифр их встречаемости в настоящее время.

В заключение, БРИ является точным и безопасным методом диагностики поражений слюнных желез и обеспечивает значительное превосходство в точном подтипировании опухолей по сравнению с ТАБ. Мы рекомендуем БРИ в качестве основного диагностического инструмента для предоперационной оценки новообразований слюнных желез, особенно при подозрении на их злокачественный характер.

## Литература

1. Prognostic factors for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the parotid / F.M. Makki, A.I. Mendez, S.M. Taylor, et al. // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2013. - Vol.42. - P. 14.
2. Deschler D.G. Surgery for primary malignant parotid neoplasms / D.G. Deschler, D.W. Eisele // *Adv Otorhinolaryngol.* - 2016. - Vol. 78. - P. 83-94
3. Chen M.M. Prognostic factors for squamous cell cancer of the parotid gland: an analysis of 2104 patients / M.M. Chen, S.A. Roman, J.A. Sosa, B.L. Judson // *Head Neck.* - 2015. - Vol. 37. - P. 1-7.
4. Mallon D.H. The diagnostic value of fine needle aspiration in parotid lumps / D.H. Mallon, M. Kostalas, F.J. MacPherson, et al. // *Ann. R. Coll.Surg. Engl.* - 2013. - Vol. 95. - P. 258-262.
5. Akhavan-Moghadam J. Fine needle aspiration: an atraumatic method to diagnose head and neck masses / J. Akhavan-Moghadam, M. Afaaghi, A.R. Maleki, A. Saburi // *Trauma Mon.* - 2013. - Vol. 18. - P. 117-121.
6. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology for high-grade salivary gland tumors / B.Y. Kim, J. Hyeon, G. Ryu, et al. // *Ann. Surg. Oncol.* - 2013. - Vol. 20. - P. 2380-2387.
7. Accuracy of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative workup of salivary gland mass lesions treated surgically / G. Tryggvason, M.P. Gailey, S.L. Hulstein, et al. // *Laryngoscope.* - 2013. - Vol. 123. - P. 158-163.
8. Comparison of ultrasonographically guided fine-needle aspiration and core needle biopsy in the diagnosis of parotid masses / Y.C. Huang, C.T. Wu, G. Lin, et al. // *J. Clin. Ultrasound.* - 2012. - Vol. 40. - P. 189-194.
9. Verification bias in diagnostic accuracy studies for fine- and core needle biopsy of salivary gland lesions in otolaryngology journals: a systematic review and analysis / R.L. Schmidt, J.D. Jedrzewicz, R.J. Allred, et al. // *Head Neck.* - 2014. - Vol. 36. - P. 1654-1661.
10. Witt B.L. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: a systematic review and meta-analysis / B.L. Witt, R.L. Schmidt // *Laryngoscope.* - 2014. - Vol. 124. - P. 695-700.
11. Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland / J.R. Buckland, G. Manjaly, N. Violaris, D.C. Howlett // *J. Laryngol. Otol.* - 1999. - Vol. 113. - P. 988-992.

## Резюме

**Хуссейн Ахмад Азаб, Девдера А.И.** Точность биопсии режущей иглой в сравнении с тонкоигольной аспирационной биопсией для диагностики опухолей слюнных желез.

Биопсия режущей иглой (РБИ) является относительно новой методикой, используемой для диагностики поражений слюнных желез, и ее роль по сравнению с тонкоигольной аспирационной биопсией (ТАБ) нуждается в уточне-

нии. Мы сравнили результаты БРИ и ТАБ с ультразвуковым контролем у 43 больных с опухолями околоушной слюнной железы. БРИ по сравнению с ТАБ обладала более высокой чувствительностью и способностью к субтипизации опухолевого процесса, особенно, для злокачественных опухолей. Серьезных осложнений после БРИ/ТАБ ни у одного из 43 больных не было. Мы рекомендуем использовать РБИ с ультразвуковым контролем как первичный диагностический инструмент для предоперационной оценки пациентов с поражением слюнных желез, особенно при подозрении на злокачественность.

**Ключевые слова:** новообразования слюнных желез, биопсия, режущая игла, тонкая игла, аспирация

### Summary

**Hussein Ahmad Azab, Devdera A.I.** *Accuracy of core-needle biopsy in comparison with fine needle aspiration biopsy for the salivary gland tumors diagnosis.*

Core-needle biopsy (CNB) is a relatively new technique used to diagnose lesions of salivary glands, and its role in comparison with fine needle aspiration biopsy (FAB) needs to be clarified. We compared the results of CNB and FAB with ultrasound guidance in 43 patients with tumors of the parotid salivary gland. CNB compared with FAB had a higher sensitivity and ability to subtype the tumor process, especially for malignant tumors. There were no serious complications after CNB / FAB in none of 43 patients. We recommend the use of ultrasound-controlled CNB as the primary diagnostic tool for the preoperative assessment of patients with salivary gland disease, especially if malignancy is suspected.

**Key words:** salivary gland malignancies, biopsy, cutting needle, thin needle, aspiration.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.А. Шкондин*

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ****«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов**

1. К публикации в сборнике принимаются рукописи, содержащие результаты оригинальных биологических, медицинских, фармацевтических исследований, лекции, обзоры литературы, клинические наблюдения, научную информацию, рецензии и другие материалы, которые ранее не были опубликованы.

2. Язык публикации - русский, украинский, английский.

3. Статья печатается в формате А4 (поля: левое - 3 см, правое - 1,5 см, верхнее и нижнее - по 2 см) через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word for Windows без ручных переносов шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обязательно следует указывать почтовый адрес, телефон, желательно адрес электронной почты того, с которым будет вестись переписка.

4. Каждая статья в начале должна нести следующую информацию: индекс УДК, название без использования аббревиатур, инициалы и фамилии авторов, учреждение, где выполнялась работа.

5. Текст оригинальных исследований имеет следующие разделы: введение, цель, материалы и методы исследования, полученные результаты и их обсуждение, выводы.

6. Обязательно указывается связь работы с научными планами, программами, темами.

7. В конце публикуются резюме и ключевые слова (3-5 слов или словосочетаний) на трех языках (украинском, русском и английском). Каждое резюме должно иметь объем до 200 слов и содержать фамилии авторов, название работы, освещать цель исследования, методы, результаты и выводы.

8. Материал может иллюстрироваться таблицами (желательно не массивные), рисунками, диаграммами, микрофото и др. Иллюстрации приводятся после их первого упоминания.

9. Выводы имеют перспективы дальнейших исследований.

10. Список литературы оригинальных работ должен быть объемом 10-20 источников (не менее 2-х лагитинцей), обзоров, лекций - 40 источников. Расположение источников - по алфавиту или по упоминания в тексте. Ссылка на библиографические источники в тексте даются в квадратных скобках. Сначала приводятся работы на украинском и русском языках, затем - иностранными в оригинальной транскрипции. Оформление перечня литературы проводится в соответствии с требованиями Государственного стандарта 2006 года (бюл.ВАК 2008, № 3).

11. Сведения о авторах (приводятся на русском и английском языках):

- Фамилия, имя, отчество автора (авторов) полностью,
- Место работы каждого автора,
- контактная информация (e-mail) для каждого автора.

**«Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии»: сборник научных трудов.** - Луганск, 2017. - Выпуск 3 (141). - 164 с.

П  $\frac{21 - 48}{03}$  Без об'яви

УДК 575.8:573.2:612.112.95

**Адрес редакции:** ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», кв. 50-летия Обороны Луганска, 1Г, г. Луганск, 91045.

**Editorial address:** SAINT LUKA LSMU, 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Сайт издания: [http:// ecoproblemlug.ucoz.ua/](http://ecoproblemlug.ucoz.ua/)

Главный редактор:

доктор мед. наук, профессор Я.А. Соцкая  
Контактный телефон: 050-98-20-895

Ответственный секретарь выпуска:

канд. мед. наук Ю.В. Сидоренко  
Контактный телефон: 050-233-07-39  
Электронный адрес: [siderman@ukr.net](mailto:siderman@ukr.net)

Подписано к печати 10.05.2017 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,7.

Тираж 100 экз. Заказ 54.

Цена договорная.