

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 (147)

**Луганск
2018**

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

Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 6 от 13.06.2018).

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

ISSN 2313-1780

ISSN 2409-4617 (Online)

Свидетельство о регистрации № ПИ 000127 от 20.03.2018 г.

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2018

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL
GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY
Volume 147, № 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 № 6 from 13.06.2018).

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, 2018

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>Кузовлева И.А., Соцкая Я.А.</i> Показатели клеточного иммунитета у больных с хронической обструктивной болезнью легких и нейроциркуляторной дистонией на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.....	9
<i>Саламех К.А.</i> Показатели клеточного звена иммунитета у больных острым тонзиллофарингитом на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	17
<i>Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Холина Е.А., Солоп Е.А.</i> Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства в периоде медицинской реабилитации с использованием герботона.....	21

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

<i>Манищенкова Ю.А.</i> Оксидантный стресс у больных с сочетанной патологией.....	28
<i>Сидорова Н.С.</i> Динамика показателей редокс-системы глутатиона у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких.....	35
<i>Якимович С.Е., Соцкая Я.А.</i> Влияние комбинации препаратов ремаксол и гепатосан на показатели липопероксидации и активность ферментов антиоксидантной защиты у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита	41

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФАРМАЦИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

<i>Белоглазов В.А. Современные клинико-патогенетические аспекты диагностики и лечения хронической гепатобилиарной патологии у больных с перенесенной ВЭБ-инфекцией.....</i>	49
<i>Бибик Е.Ю., Тильченко Д.А., Золотаревская М.В., Вайленко Д.С. Влияние длительного избыточного потребления пальмового масла на органомерические индексы печени и надпочечных желез в эксперименте.....</i>	62
<i>Одуд А.М., Торопчин В.И., Сони́на Е.В. Дополнительные липид-корректирующие эффекты фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска.....</i>	70
<i>Хабарова А.В., Соцкая Я.А. Динамика функциональных и морфологических показателей микрогемоциркуляции у больных с неалкогольным стеатогепатитом вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза.....</i>	79

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

<i>Долгополов В.В., Торба А.В., Мирошниченко П.В., Долгополова Е.В. Тактика хирургического лечения опухоли забрюшинного пространства с инвазией нижней полой вены.....</i>	90
<i>Евтушенко К.А. Межтеловой корпородез титановым кейджем в системе хирургического лечения патологии поясничного отдела позвоночника</i>	96
<i>Землянский И.Л., Маслов Я.Я. К вопросу об ультразвуковой диагностике острого аппендицита и его осложнений.....</i>	102
<i>Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Плахотников И.А. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом в условиях резистентности.....</i>	114
<i>Мирошникова Е.Н., Вагина Ю.И., Победенная Г.П. Пневмония: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике..</i>	122

ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 3 (147) сборника за 2018 год содержит научные статьи сотрудников Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (РФ), ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ 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**

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ДИСТОНИЕЙ НА ФОНЕ ЧАСТЫХ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ****И. А. Кузовлева, Я. А. Соцкая***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) становится настоящим социально-экономическим злом большинства стран мира, в особенности индустриально развитых. Мировая статистика весьма тревожная, так как распространенность ХОБЛ неуклонно продолжает увеличиваться, что связано с возрастающей интенсивностью воздействия факторов риска: курение, загрязнение окружающей среды, наследственные причины, а также малая настороженность врачей амбулаторного звена в отношении ХОБЛ и, в ряде случаев, позднее обращение за медицинской помощью [2, 10]. Отличием ХОБЛ от других легочных заболеваний является постоянно прогрессирующая обструкция бронхов: от функциональной (бронхоспазм) до морфологической (развитие фиброза стенок бронхов и их значительное сужение) [7]. На сегодняшний день, 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции занимает летальность от ХОБЛ, более того, ХОБЛ, по данным многих авторов, является единственной болезнью, смертность от которой продолжает увеличиваться [9].

Течение ХОБЛ характеризуется периодически возникающими обострениями различной степени тяжести, ухудшающими респираторную функцию, что определяет качество жизни больных. Пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений в год, при этом, по существующим представлениям, более 70 % обострений имеют инфекционную природу, из них более 30 % составляют вирусы. Острые респираторные вирусные инфекции вызывают обострение хронического воспалительного процесса в бронхолегочной систе-

ме, утяжеляют течение ХОБЛ и повышают риск развития осложнений, что ухудшает прогноз заболевания [4, 8].

У этой категории пациентов наблюдаются выраженные расстройства местного иммунитета, ослабление функции альвеолярных макрофагов, снижение бактерицидной активности нейтрофилов, а также выявляется снижение уровня Т- и В-лимфоцитов, в результате чего развивается недостаточность Т-хелперов I порядка, что характеризуется снижением выработки интерферонов (ИФН) α и γ [3]. К системным иммунным реакциям при бронхолегочной патологии следует отнести также супрессию Т-зависимых иммунных реакций по количественным и качественным критериям.

В патогенезе НЦД ведущая роль отводится дисфункции вегетативной нервной системы, влекущей расстройства гомеостаза и развитие дезадаптации к условиям окружающей среды. Нарушение вегетативного обеспечения деятельности организма ведет к сбою в работе его основных функциональных систем, вызывая кардиоваскулярные и респираторные расстройства, дисфункции желудочно-кишечного тракта, инсомнию, астенизацию, снижение умственной и физической работоспособности и др. [1, 6].

Целью исследования было изучение некоторых особенностей иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких и нейроциркуляторной дистонией на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 62 пациента с ХОБЛ и НЦД на фоне частых ОРВИ возрастом от 20 до 49 лет, которых разделили на две группы – основную (32 пациента) и сравнения (30 пациентов). Для реализации цели исследования все больные были рандомизированы по возрасту, полу и характеру течения коморбидной патологии. Больные, находившиеся под нашим наблюдением, получали общепринятое лечение, включающее противовоспалительные нестероидные препараты, муколитики, бронхолитики, антигистаминные препараты, средства симптоматической терапии. Пациенты основной группы дополнительно получали комбинацию современных препаратов циклоферон и эреспал. Циклоферон назначался в дозе 300-600 мг в сутки в течение 14 дней, эреспал назначался в дозе 80 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 2 недель.

Для объективной оценки выраженности симптомов обострения ХОБЛ использовались опросники и специальные шкалы, позволяющие перевести качественные характеристики в их количественные аналоги. При проведении спирограммы 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.

Дополнительно всем проводили исследование иммунограммы – определяли содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител (BeckmanCoulter), функциональные свойства лимфоцитов в реакции бласттрансформации (РБТЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) [3].

Статистическую обработку цифрового материала проводили с использованием средств MSOffice 2010. Достоверность различий в группах определяли по t-критерию Стьюдента, Фишера [5].

Полученные результаты и их обсуждение

Клиническая картина изучаемой коморбидной патологии до начала проведения лечебных мероприятий характеризовалась наличием катаральных явлений, одышки, общеинтоксикационных симптомов, лихорадки, а также разноплановые жалобы периодического характера, среди которых преобладали снижение работоспособности и утомляемость, ощущения сердцебиения, кардиалгии, головные боли различной интенсивности и локализации, нарушение сна.

При объективном осмотре и физикальном обследовании пациентов в обеих группах выявлены гиперемия, отечность, инъекция слизистой оболочки ротоглотки, увеличение периферических лимфатических узлов, при аускультации легких – жесткое дыхание, наличие сухих хрипов в нижнее-латеральных отделах легких; показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы находились в пределах нормальных величин. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлены повышение прозрачности легочных полей, усиление легочного рисунка, тяжесть корней легких, увеличение передне-заднего размера грудной клетки.

Дополнительное иммунологическое исследование до начала лечения достоверно позволило установить наличие нарушений со

стороны клеточного звена иммунитета у больных с ХОБЛ и НЦД на фоне частых ОРВИ, заключающиеся в Т-лимфопении, снижении количества Т-хелперов/индукторов, снижение иммунорегуляторного индекса (таблица 1).

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у больных с ХОБЛ и НЦД на фоне частых ОРВИ до лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Основная группа (n-32)	Группа сопоставления (n-30)
CD3+, % Г/л	69,8 $\pm$ 2,1	46,4 $\pm$ 0,5**	47,2 $\pm$ 0,8**
	1,32 $\pm$ 0,04	0,66 $\pm$ 0,01***	0,72 $\pm$ 0,01***
CD4+, % Г/л	45,6 $\pm$ 1,5	31,1 $\pm$ 0,9**	32,0 $\pm$ 0,8**
	0,87 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,02***	0,46 $\pm$ 0,01***
CD8+, % Г/л	22,3 $\pm$ 0,9	16,9 $\pm$ 0,8**	17,1 $\pm$ 0,1**
	0,42 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01**	0,29 $\pm$ 0,03**
CD4/CD8	2,04 $\pm$ 0,03	1,6 $\pm$ 0,04**	1,58 $\pm$ 0,05**
CD22+, % Г/л	21,6 $\pm$ 1,1	18,2 $\pm$ 1,6***	18,6 $\pm$ 1,2***
	0,41 $\pm$ 0,02	0,3 $\pm$ 0,01**	0,31 $\pm$ 0,03**
РБТЛ с ФГА, %	69,5 $\pm$ 2,3	44,4 $\pm$ 1,9**	47,0 $\pm$ 2,3**

Примечание:. в табл. 1-2 вероятность разницы показателей относительно нормы * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Из таблицы видно, что у больных основной группы количество лимфоцитов с фенотипом CD3+ (тотальная популяция Т-лимфоцитов) составило 46,4 $\pm$ 0,5%, что было ниже нормы в 1,39 раза; абсолютное количество CD3+-клеток было снижено в почти 2 раза относительно нормы, $P < 0,01$. Количество CD4+-лимфоцитов ниже нормы в 1,46 раз; абсолютное число CD4+-лимфоцитов соответственно – в 1,8 раз, $P < 0,01$. В 1,3 раза было снижено относительное количество CD8+- клеток, кратность уменьшения абсолютного количества CD8+- клеток составила 1,4 раза. Иммунорегуляторный индекс CD4/ CD8 составил 1,6 $\pm$ 0,04, $P < 0,05$. Абсолютное количество CD22+-лимфоцитов до начала лечения было в 1,18 раз ниже показателя нормы. Показатель РБТЛ с ФГА был снижен в 1,56 раз относительно нормы, $P < 0,01$. У пациентов группы сравнения также достоверно выявлено снижение как качественных, так и функциональных показателей клеточного звена иммунитета.

После завершения курса терапии у пациентов обеих групп наблюдается положительная динамика (таблица 2).

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у больных ОРВИ на фоне ХОБЛ после лечения ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Основная группа (n-32)	Группа сопоставления (n-30)
CD3+, % Г/л	69,8±2,1	68,1±0,6	58,6±0,3**
	1,32±0,04	1,18±1,2	0,99±0,02***
CD4+, % Г/л	45,6±1,5	44,1±1,9	37,4±0,2**
	0,87±0,03	0,81±0,8	0,7±1,8**
CD8+, % Г/л	22,3±0,9	21,7±0,6	20,0±0,2**
	0,42±0,02	0,4±1,8	0,34±0,7***
CD4/CD8	2,04±0,03	2,02±0,4	1,7±0,8**
CD22+, % Г/л	21,6±1,1	20,8±1,4	19,9±1,3***
	0,41±0,02	0,38±0,7	0,35±0,8**
РБТЛ с ФГА, %	69,5±2,3	66,0±0,01	59,3±0,8***

Действительно, из таблицы 2 мы видим, что у пациентов основной группы, которые в комплексе терапии дополнительно получали циклоферон и эреспал, количество лимфоцитов с фенотипом CD3+ (тотальная популяция Т-лимфоцитов) приблизилось к нормальной величине, а у больных группы сопоставления данный показатель достоверно остается ниже нормы в 1,19 раз; абсолютное количество CD3+-клеток у пациентов группы сопоставления остается ниже нормы в 1,3 раза, тогда как в основной группе достиг нормы. Количество CD4+-лимфоцитов у больных из основной группы составило 44,1±1,9 %, а у пациентов группы сопоставления в сравнении с основной группой данный показатель в 1,17 раз ниже и соответственно абсолютное число CD4+-лимфоцитов было меньше показателя нормы в 1,26 раз. Относительное количество CD8+- клеток у пациентов основной группы достигло нормальной величины, а у пациентов группы сопоставления данный показатель достоверно оставался ниже нормы в 1,1 раза, кратность уменьшения абсолютного количества CD8+- клеток составила 1,07 раз. Иммунорегуляторный индекс CD4/ CD8 у пациентов из основной группы также повысился относительно предыдущего показателя и составил нижнюю грани-

цу нормы, а у больных группы сопоставления данный показатель хоть и повысился, но остается ниже нормы в 1,1 раза. Абсолютное количество CD22+-лимфоцитов у больных основной группы составило $0,38 \pm 0,7$ г/л, что составило нижнюю границу нормы, а у больных, не получавших в комплексе циклоферон и эреспал, данный показатель остается ниже нормы в 1,17 раз. Показатель РБТЛ с ФГА у пациентов группы сопоставления, не смотря на положительную динамику, также был снижен в 1,11 раз относительно нормы.

Кроме того, в клиническом плане у пациентов основной группы наблюдается сокращение сроков купирования всех симптомов заболевания и более динамичный регресс экспекторации мокроты. При этом пациенты отмечали хорошую переносимость препаратов, отсутствие побочных реакций после его применения со стороны ЖКТ и других систем организма.

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

Выводы

1. Таким образом, установлена прямая связь между перенесенной ОРВИ и обострением воспалительного процесса в легких, большое значение иммунологических механизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, признаки вторичной иммунной недостаточности.

2. Отмечено снижение эффективности общепринятых лечебных методик, так как сохраняется умеренно выраженная Т-лимфопения, дисбаланс субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, преимущественно со снижением количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов, уменьшение иммунорегуляторного индекса и показателя РБТЛ.

3. Применение в комплексе терапии циклоферона и эреспала считаем патогенетически обоснованным и перспективным, так как происходит нормализация нарушений показателей клеточного иммунитета.

Литература

1. Бобровницкий И. П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и коррекции функциональных резервов в сфере восстановительной медицины / И. П. Бобровницкий // Курортные ведомости. – 2007. – № 3(42). – С.8-10.

2. Клячкина И. Л. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких / И. Л. Клячкина, Ю. К. Дмитриев // *Клиническая медицина*. – 2012. – №. 3. – С. 69-73.
3. Кузнецова Л. В. Клиническая и лабораторная иммунология / Л. В. Кузнецова, В. Д. Бабаджан, В. М. Фролов [и др.]. – Киев: Полиграф плюс, 2012. – 920 с.
4. Купченко А. Н. Современные принципы диагностики и лечения ОРВИ. / А. Н. Купченко, Ж. Б. Понежева // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – № 6(1). – С. 6-12.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
6. Маколкин В.И. Нейроциркуляторная дистония (клиника, диагностика, лечение). / В.И. Маколкин, С.А. Абакумов, А.А. Сапожникова. – Чебоксары, 1995. – 248 с.
7. Пивина Л. М. Диагностика, оценка тяжести и прогнозирования исходов хронической обструктивной болезни легких / Л. М. Пивина, А. С. Керимкулова, Ж. М. Уразалина, Т. В. Арбатская // *Клиническая медицина Казахстана*. – 2013. – №. 2 (28). – С. 33-34.
8. Романцов М. Г. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, А. Н. Смагина, А. А. Шульдяков // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 2. – С. 208-214.
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. – Vol. 21(3). – P. 329–336.
10. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study / P. White, H. Thorntoh, H. Pinnock, S. Georgopoulou, H. P. Booth // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. 751.

Резюме

Кузовлева И. А., Соцкая Я. А. Показатели клеточного иммунитета у больных с хронической обструктивной болезнью легких и нейроциркуляторной дистонией на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

Установлена прямая связь между перенесенной ОРВИ и обострением воспалительного процесса в легких, большое значение иммунологических механизмов в развитии инфекционно-воспалительного процесса в бронхолегочной системе, признаки вторичной иммунной недостаточности. В статье представлены результаты оценки некоторых особенностей иммунного ответа клеточного звена у больных хронической обструктивной болезнью легких и нейроциркуляторной дистонией на фоне частых острых респираторных вирусных инфекций.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, клеточный иммунитет, нейроциркуляторная дистония, вирусная инфекция, лимфоциты.

Summary

Kuzovleva IA, Sotskaya Ya. A. *Indices of cellular immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and neurocirculatory dystonia on the background of frequent acute respiratory viral infections.*

A direct relationship was established between the acute respiratory viral infection and the aggravation of the inflammatory process in the lungs, the great importance of immunological mechanisms in the development of the infectious inflammatory process in the bronchopulmonary system, signs of secondary immune deficiency. In the article results of an estimation of some features of the immune response of a cellular link in patients with chronic obstructive pulmonary disease and neurocirculatory dystonia are presented against a background of frequent acute respiratory viral infections.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cellular immunity, neurocirculatory dystonia, viral infection, lymphocytes.

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

**ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У
БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТОМ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****К.А. Саламех***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Заболеваемость острыми тонзиллофарингитами (ОТФ) за последнее десятилетие неуклонно растет, особенно участились случаи заболевания ОТФ у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не смотря на применение современных антибактериальных препаратов. Это связано, в первую очередь, с состоянием местных (тонзиллярных) иммунно-биологических барьеров. При нарушениях местного (мукозального) иммунитета слизистой оболочки ротоглотки, при снижении общей резистентности организма и других неблагоприятных факторах повышается риск возникновения ОТФ [2, 5]. Таким образом, ОТФ на фоне ХОБЛ является весьма актуальной проблемой практического здравоохранения, требующей внимания многих специалистов. На семейных врачей поликлинической службы и врачей инфекционистов в большей мере возлагаются задачи своевременной диагностики заболевания, рационального и эффективного лечения больных [1, 4, 9], а также профилактики метатонзиллярных заболеваний.

В настоящее время установлено, что в основе патогенеза ОТФ на фоне ХОБЛ лежат выраженные изменения со стороны иммунной системы, которые характеризуются формированием как местного, так и общего иммунодефицита на фоне активации аутоиммунных реакций [6, 8]. Исходя из этого, мы считаем перспективным изучение показателей клеточного звена иммунитета у больных ОТФ на фоне ХОБЛ.

Целью работы было изучение показателей клеточного иммунитета у больных ОТФ на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 37 человек (21 мужчина и 16 женщин) в возрасте с 18 до 45 лет с диагнозом ОТФ на фоне ХОБЛ,

проходивших стационарное лечение в боксированном отделении ГУ «ЛГМБ №4». Помимо общепринятых методов обследования всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, которое включало определение количества Т-лимфоцитов, их субпопуляционный состав (CD-3+, CD-4+, CD-8+, CD-4+/CD-8+) в цитотоксическом тесте с моноклональными антителами, а также реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ), в качестве митогена использовали фитогемагглютинин [7].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium IV с применением стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof и Statistica [3].

Полученные данные и их обсуждение

До начала лечения у всех больных ОТФ на фоне ХОБЛ, находившихся под наблюдением, были обнаружены одностипные сдвиги со стороны количественных показателей клеточного звена иммунитета, которые характеризовались, прежде всего четко выраженной Т-лимфопенией разной степени выраженности, снижением количества циркулирующих в периферической крови Т-хелперов / индукторов, то есть лимфоцитов с фенотипом CD4 + при незначительно выраженных сдвигах количества Т-супрессоров / киллеров (клеток с маркерами CD8 +) и уменьшением вследствие этого иммунорегуляторного индекса CD4 / CD8 (таблица).

Таблица

Показатели клеточного звена иммунитета
у больных ОТФ на фоне ХОБЛ ($M \pm m$)

Иммунологические показатели	Норма	Обследованные больные
CD3+ % Г/л	69,5±2,1 1,29±0,04	48,8±1,3** 0,78±0,03**
CD4+ % Г/л	45,6±1,4 0,84±0,03	37,4±0,7** 0,60±0,02***
CD8+ % Г/л	22,5±1,0 0,42±0,02	21,3±0,7 0,34±0,02*
CD4/ CD8	2,03±0,03	1,76±0,01**
CD22+ % Г/л	21,1±1,1 0,39±0,02	19,5±0,6 0,31±0,02*
РБТЛ з ФГА %	69,9±2,5	40,8±2,1***

Примечание: в табл. достоверность разницы относительно нормы * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$.

Отмечено также существенное снижение показателя РБТЛ с ФГА, что свидетельствовало о наличии угнетения функциональной активности Т-клеток. Из таблицы видно, что у больных ОТФ на фоне ХОБЛ кратность снижения количества Т-клеток (CD3 +) составляла 1,42 раза ($P < 0,01$) относительно нормы в относительном измерении и соответственно 1,65 раз ($P < 0,001$) в абсолютных значениях. Это свидетельствует о наличии четко выраженной Т-лимфопении у обследованных больных. Относительное количество CD4 + лимфоцитов (Т-хелперов / индукторов) было снижено в среднем в 1,21 раза ($P < 0,01$). При этом в этот период обследования абсолютное количество CD4 + лимфоцитов было снижено в среднем в 1,40 раза у обследуемых пациентов ($P < 0,001$). Иммунорегуляторный индекс CD4 / CD8 (Th / Ts), был снижен в 1,15 раза относительно нормы ($P < 0,001$). Показатель РБТЛ с ФГА у больных ОТФ на фоне ХОБЛ был в среднем в 1,71 раза относительно нормы ($P < 0,001$), что свидетельствует о существенном уменьшении функциональной активности Т-клеток.

Выводы

Таким образом можно сделать вывод, что для больных ОТФ на фоне ХОБЛ характерно наличие достоверных сдвигов со стороны клеточного звена иммунитета в виде Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным снижением числа Т-хелперов / индукторов (CD4 +), уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4 / CD8, и функциональной активности Т-клеток по данным РБТЛ, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература

1. Белов Б.С. Рациональная антимикробная терапия А-стрептококкового тонзиллита - основа первичной профилактики / Б.С. Белов // *Здоров'я України*. - 2011. - № 3(18).
2. 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.
3. 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.
4. Ласеева М.Г. Возможность коррекции интоксикационного синдрома при повторных тонзиллитах / М.Г. Ласеева, В.Ф. Павелкина, Н.П. Амплеева // *Материалы IV ежегодн. Всероссийского конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26 марта – 28 марта 2012 г.)*. *Инфекционные болезни*. - 2012. - № 10. - С. 218.

5. Рябова М.А. Боль в горле как полиэтиологический симптом / М.А. Рябова // Справочник поликлинического врача. - 2011. - № 1. - С. 42-46.
6. Фролов В.М. Патогенез и терапия тяжелых форм ангин (клинико-биохимические и иммунологические исследования). / В.М.Фролов, Ю.Л. Воланский, К.Г. Заболотный - Харьков; Луганск: изд-во ЛГМУ, 2007. - 236 с.
7. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело.- 1989.- № 6.- С. 71-72.
8. Чучалин А.Г. (2008 год). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) Издательский дом «Атмосфера», Москва, 100 стр.
9. Guay D. Short-cours antimicrobial therapy of acute tonsillitis. / D. Guay // Drugs. - 2003. - № 63. - P. 2169-2184.
10. Wald E.R. Effectivness of amoxicillin/clavulonate potassum in the treatment of acute tonsillitis. / E.R. Wald, V.A.Steingrube // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2010 - № 135 - P. 1032-1038.

Резюме

Саламех К.А. Показатели клеточного звена иммунитета у больных острым тонзиллофарингитом на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Заболеваемость острыми тонзиллофарингитами за последнее десятилетие неуклонно растет, особенно участились случаи заболевания острыми тонзиллофарингитами у больных хронической обструктивной болезнью легких, несмотря на применение современных антибактериальных препаратов. В результате проведенных исследований нами было установлено, что для больных острыми тонзиллофарингитами на фоне хронической обструктивной болезнью легких характерно наличие сдвигов со стороны клеточного звена иммунитета в виде Т-лимфопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным снижением числа Т-хелперов / индукторов, уменьшение иммунорегуляторного индекса, и функционального активности Т-клеток по данным РБТЛ.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, хроническая обструктивная болезнь легких, клеточный иммунитет.

Summary

Salamekh K.A. Indicators of cellular immunity in patients with acute tonsillopharyngitis in the background of chronic obstructive pulmonary disease.

The incidence of acute tonsillopharyngitis over the past decade has been steadily increasing, especially cases of acute tonsillopharyngitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease, despite the use of modern antibacterial drugs. As a result of our studies, we found that for patients with acute tonsillopharyngitis against a background of chronic obstructive pulmonary disease, there is a presence of shifts from the cell link of immunity in the form of T-lymphopenia, an imbalance in the subpopulation composition of T lymphocytes with a predominant decrease in the number of T helper / inducers, immunoregulatory index, and functional activity of T cells according to RBTL data.

Key words: acute tonsillopharyngitis, chronic obstructive pulmonary disease, cellular immunity.

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

СОСТОЯНИЕ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА В ПЕРИОДЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕРБОТОНА

Ю.В. Сидоренко, Л.Н. Иванова, Е.А. Холина, Е.А. Солоп
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

В условиях современных процессов урбанизации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются одной из важнейших медико-социальных проблем [1,4]. Нередко, эти заболевания могут наблюдаться у одного и того же пациента, ухудшая прогноз для жизни и трудоспособности, увеличивая риск летального исхода, что требует коррекции подходов к стратегии и тактике лечения [2,5,6,8]. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) у мирных жителей, которое возникает вследствие военного конфликта в отдельных районах Донбасса, является значимым фактором риска для возникновения и прогрессирования различной патологии внутренних органов, в том числе ИБС и ХОБЛ [9,10]. Ранее нами исследованы особенности течения ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР, а также определены основные эффективные направления в лечении данной патологии, в том числе коррекции иммунного статуса. Однако проведение диспансерного наблюдения в течение 1-1,5 лет после проведения курса лечения показало, что через 4-6 месяцев, в тяжелых случаях и раннее, наблюдается ухудшение показателей иммунитета, что требует коррекции реабилитационных программ пациентов с коморбидностью.

Целью исследования было определение динамики показателей макрофагальной фагоцитирующей системы при включении в комплекс медицинской реабилитации больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР адаптогена растительного происхождения герботона.

Материалы и методы исследования

Под диспансерным наблюдением после проведения основного курса лечения находилось 94 человека в возрасте от 32 до 59 лет (женщины - 60,0%, мужчины - 40,0%). Верификацию диагнозов осуществляли согласно Приказу МЗ Украины № 128 (2007) для ХОБЛ; Приказу МЗ Украины № 436 (2006) и рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014) - для ИБС; МКБ 10 - для ПТСТ. У больных с сочетанной патологией была диагностирована ХОБЛ II стадии (легкая степень) при $ОФВ_1 > 80\%$; $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$ и клинически - при наличии хронического кашля и выделения небольшого количества слизистой мокроты.

Больные методом случайной выборки были разделены на две группы - I (57 человек), которая в периоде медицинской реабилитации получала герботон внутрь, за 30 мин до приема пищи, по 30 капель, разведенных в 50 мл воды, 2 раза в день (утром и днем) на протяжении 3 недель и II (37 человек), которым назначали только общепринятые средства. Выбор герботона был продиктован его свойствами: оказывать общетонизирующее действие и повышать неспецифическую резистентность организма, за счет растительных компонентов, входящих в его состав: боярышник, клюква, шиповник, черная смородина, эхинацея пурпурная [11].

Для достижения цели исследования была проведена оценка показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ), которую определяли чашечковым методом [2]. При этом рассчитывали следующие показатели ФАМ: фагоцитарное число (ФЧ) - количество поглощенных частиц тест-объекта на 1 моноцит, фагоцитарный индекс (ФИ) - процент моноцитов, участвующих в фагоцитарной реакции, индекс аттракции (ИА) - число частиц тест-объекта, фиксированных на 100 моноцитах. В качестве объекта фагоцитоза использовали неспецифический тест-объект - полистероловый латекс.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Excel и Statistica 6.1.

Полученные результаты и их обсуждение

Из данных литературы известно, что растительные компоненты, входящие в состав герботона владеют не только антиоксидантными свойствами, но и способны положительно влиять на неспецифический иммунитет, в том числе и МФС [112], при воспалительных

заболеваниях. Поэтому мы считаем целесообразным проанализировать влияние герботона на показатели МФС.

До начала проведения реабилитации у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР выявлены существенные нарушения со стороны показателей, характеризующих состояние МФС (табл. 1).

Таблица 1

Показатели МФС у коморбидных больных до начала курса реабилитации ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		Р
		первая (n=57)	вторая (n=37)	
ФИ, %	26,8 $\pm$ 0,8	18,7 $\pm$ 1,2**	19,0 $\pm$ 1,1**	>0,1
ФЧ	4,0 $\pm$ 0,03	2,2 $\pm$ 0,08**	2,3 $\pm$ 0,07**	>0,1
ИА, %	14,8 $\pm$ 0,1	12,1 $\pm$ 0,07*	12,4 $\pm$ 0,08*	>0,1

Примечание: в табл. 1-2 достоверность различия показателей с нормой * - при $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$; в столбце Р - достоверность разницы между показателями исследуемых групп.

Действительно, из данной таблицы видно, что в обеих группах больных до начала проведения медицинской реабилитации были выявлены однотипные изменения изучаемых показателей МФС в виде угнетения индексов ФАМ. Так, ФИ был снижен у больных первой группы в среднем в 1,43 раза относительно нормы ($P < 0,01$) и у пациентов второй группы - в 1,41 раза ($P < 0,01$), при соблюдении условия отсутствия достоверной разницы между показателями в группах исследования ($P > 0,1$). Показатель ФЧ на данном этапе обследования был также ниже нормы в среднем в 1,82 раза в первой группе ($P < 0,01$) и в 1,73 раза во второй группе ($P < 0,01$); при этом не было достоверной разницы между соответствующими показателями исследуемых групп ($P > 0,1$). ИА также был снижен относительно нормы в среднем в 1,22 раза в первой группе ($P < 0,05$) и в 1,19 раза во второй группе ($P < 0,05$), причем соблюдалось условие отсутствия достоверных отличий между показателями ИА пациентов этих групп до начала проведения медицинской реабилитации ($P > 0,1$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о формировании у больных в периоде диспансерного наблюдения функциональных нарушений со стороны макрофагального (монокитарного) звена иммунитета у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР. Выявленные изменения со стороны МФС дают

основания считать необходимым проведение коррекции иммунного гомеостаза, в частности усиления функциональной активности макрофагального (моноцитарного) иммунитета.

Повторное иммунологическое исследование показателей ФАМ после завершения курса реабилитации больных первой группы с включением фитопрепарата герботон показало практически полное восстановление функциональной активности МФС (табл. 2).

Таблица 2

Показатели МФС у коморбидных больных после завершения курса реабилитации ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы больных		Р
		первая (n=57)	вторая (n=37)	
ФИ, %	26,8±0,8	24,8±1,2	20,1±1,4	>0,05
ФЧ	4,0±0,03	3,9±0,09	2,6±0,05**	<0,05
ИА, %	14,8±0,1	14,5±0,16	13,0±0,07*	<0,05

Из данных таблицы 2 видно, что после завершения курса реабилитации с включением герботона средние значения исследуемых показателей МФС находятся в границах физиологической нормы и достоверно не отличаются от аналогичных показателей практически здоровых лиц ($P > 0,1 - 0,05$). Анализируя динамику показателей МФС при проведении реабилитации с использованием фитопрепарата герботон, установлено повышение ФИ относительно исходного значения у больных первой группы в среднем в 1,32 раза до уровня (24,8±1,2)%; ФЧ - в среднем в 1,78 раза до 3,9±0,09, ИА - в среднем в 1,2 раза (14,5±0,16)%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о восстановлении функциональной активности моноцитов/макрофагов и МФС в целом у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСТР первой группы, проходивших курс реабилитации с включением фитопрепарата герботон.

Во второй группе также наблюдалось улучшение показателей, характеризующих функциональное состояние МФС, но менее значимое. Действительно, показатель ФИ повысился до (20,1±1,4)%, что было ниже нормы в 1,33 раза ($P > 0,05$), ФЧ - оставался ниже нормы в 1,53 раза ($P < 0,01$), ИА во второй группе после завершения курса реабилитации оставался ниже нормы в среднем в 1,14 раза ($P < 0,05$). Кратность различий между показателями ФИ в первой и второй

группе на момент окончания курса реабилитации составляла 1,2 раза ($P>0,05$), ФЧ – 1,5 раза ($P<0,05$), ИА – 1,1 ($P=0,05$). Это свидетельствует о сохранении угнетения активности МФС у больных второй группы, получавших только общепринятые средства.

Таким образом, проведенное иммунологическое исследование в динамике проведения реабилитационных мероприятий у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР показало эффективность включения комплексного фитопрепарата герботон в комплекс медицинской реабилитации данной категории больных.

Выводы

1. В периоде медицинской реабилитации больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР наблюдается снижение функциональной активности МФС, проявляющееся снижением показателей ФИ, ФЧ и ИА.

2. После завершения курса медицинской реабилитации выявлено восстановление показателей МФС до нормальных границ в группе больных с использованием герботона и недостаточную динамику показателей фагоцитоза при применении стандартизированной схемы.

3. В дальнейшем планируем изучить влияние герботона на биохимические показатели у периоде медицинской реабилитации больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 92 с.

2. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пшеничный // Лабораторное дело. – 1990. – № 9. – С. 27-29.

3. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / А.Г. Чучалин, И.Л. Горелик, Е.Н. Калманова, З.Р. Айсанов // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С.100–105.

4. Шальнова С.А. Распространенность ИБС в сочетании с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения / С.А. Шальнова // Сочетанная патология внутр. болезней. – 2015. – Т. 38. – С. 5–14.

5. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study / L. Lahousse, M.N. Niemeijer, M.E. van den Berg, [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36 (27). – P. 1754–1761.

6. Divo M. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 155-161.

7. Natural health products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases / P.S. Haddad, G.A. Azar, S. Groom, M.Boivin // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* – 2005. – Vol. 2(4). –P. 513-520.

8. Rabinovich R.A. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities / R.A. Rabinovich, W. MacNee // *Br. J. Hosp.Med. (Lond).* – 2011. – Vol. 72 (3). – P. 137-145.

9. Task force on treatment guidelines for anxiety, obsessive-compulsive, post-traumatic stress disorders / B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander [et al.] // *The World Journal of Biological Psychiatry.* – 2008. – Vol. 9(4). – P. 248-312.

10. Stress associated with hospitalization in patients with COPD: the role of social support and health related quality of life / M. Medinas-Amoros, J.J. Montano-Moreno, M.J. Centeno-Flores [et al.] // *Multidiscip Respir Med.* 2012. – Vol. 7. – P. 51.

Резюме

Сидоренко Ю.В., Иванова Л.Н., Холина Е.А., Солоп Е.А. Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства в периоде медицинской реабилитации с использованием герботона.

В периоде медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких на фоне посттравматического стрессового расстройства наблюдается снижение функциональной активности макрофагальной (моноцитарной) фагоцитирующей системы, проявляющееся снижением показателей: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, индекс аттракции. После завершения курса реабилитации выявлено восстановление изученных показателей до нормальных границ в группе больных с использованием фитопрепарата герботон.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, посттравматическое стрессовое расстройство, медицинская реабилитация, герботон, моноциты.

Summary

Sydorenko Y.V., Ivanova L.N., Kholina E.A., Solop E.A. The state of the macrophagal phagocytosis system in patients with ischemic heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease on the background post-traumatic stress disorder in the period of medical rehabilitation with the use of herboton.

The functional activity of the macrophage (monocytic) phagocytic system was reduced in the period of medical rehabilitation of patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease in the background of post-traumatic stress disorder. This was manifested by a decrease in indices: phagocytic index, phagocytic number, index of attraction. The studied parameters recovered to normal boundaries After the completion of the rehabilitation course in a group of patients using phytopreparation herboton.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, posttraumatic stress disorder, medical rehabilitation, herboton, monocytes.

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

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ И
КЛИНИЧЕСКОЙ
БИОХИМИИ**

ОКСИДАНТНЫЙ СТРЕСС У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ю.А. Манищенко

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из наиболее важных проблем мировой медицины и здравоохранения [2, 8]. Инфекционные воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей встречаются у 25% больных СД. Обострение хронического пиелонефрита как и любой другой патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода (АФК) и интенсификации свободнорадикального окисления биосубстратов. Так же к одним из важнейших патогенетических звеньев развития СД и его осложнений относят длительную хроническую гипергликемию, которая является пусковым моментом в инициации окислительного стресса (ОС) [1, 5].

Считается, что ОС во время атаки АФК в первую очередь подвергаются белки плазматических мембран, которые в свою очередь являются потенциальными стимуляторами перекисного окисления липидов (ПОЛ). В серии исследований процесс окислительной модификации белков (ОМБ) рассматривается как один из возможных факторов инактивации ферментов и изменения структурной организации в состоянии ОС [3]. Подтверждением первичности ОМБ является наличие явных изменений при ОС в области анулярных липидов, что говорит о ведущей роли окисления белков в деструкции клеточной мембраны [7]. Ишемические изменения в органах и тканях сопровождаются гиперактивацией свободнорадикальных процессов и нарушением функционально-структурной организации биомембран [3].

Защиту тканей от действия АФК при ОС осуществляют ферментные системы. К специфическим антиоксидантным ферментам можно отнести супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы. Спонтанное окисления белков характеризует окислительный потенциал ор-

ганизма, а стимулированное характеризует степень резервно-адаптационных возможностей организма [9].

Таким образом, ОМБ играет ключевую роль в молекулярных механизмах ОС, а ОС является важной цепочкой многих патологических процессов в организме при различных заболеваниях и требует дальнейшего изучения.

Целью нашей работы является оценка степени ОС и состояния антиоксидантной системы у пациентов с обострением хронического пиелонефрита (ПН) на фоне СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Под клиническим наблюдением находилось 88 больных обострением ХП на фоне СД 2 типа возрастом от 43 до 80 лет. Средний возраст больных составил $65,4 \pm 2,3$ лет. Большинство пациентов составили женщины - 79,5%, мужчины - 20,5%. Наблюдение больных пожилого возраста объясняется тенденцией преобладания СД 2 типа в популяции. У 20,5% больных СД 2 типа был выявлен впервые, у 39,8% давность заболевания составила 1-5 лет, 13,6% - 5-10 лет, у 26,1% более 10 лет. Хронический ПН 60,2% у больных был в анамнезе в течение 1-5 лет, 20,5% - 5-10 лет, и 19,3% у больных были жалобы, но никогда не обращались за специализированной помощью. Наблюдение и лечение проводилось в базе эндокринологического отделения Луганской клинической многопрофильной больницы № 1.

Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводили общеклинические и биохимические обследования. Анатомо-функциональное состояние почек исследовали с помощью ультразвукового метода.

Для исследования прооксидантного состояния, вызванного воспалительным процессом в почках, дополнительно проводили изучение ОМБ по методу Левина в модификации Дубининой [8]. У обследуемых больных кровь брали утром натощак. Как антикоагулянт использовали раствор гепарина. В сыворотке крови определяли степень спонтанного и металкатализованного окисления (МКО) белков. Метод оценки ОМБ основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Для регистрации ОМБ проводили предварительно их осаждения с помощью 20% раствора трихлоруксусной кислоты. Оптическую плот-

ность образовавшихся динитрофенилгидразонов, регистрировали на спектрофотометре UNICO 2800 при длинах волн 274 нм и 363 нм. Степень ОМБ выражали в единицах оптической плотности. На процессы пероксидации белков указывает накопление в исследуемом материале продуктов белковой деструкции в виде альдегид производных (АДФГ) и кетопроизводных динитрофенилгидразонов (КДФГ), что являются маркерами ОМБ. При определении ОМБ используют два показателя: спонтанная и индуцированная (металлкатализируемая). Первый показатель характеризует количество уже окисленных белков, второй - указывает на количество субстрата для окисления и возможность его вовлечения в эти процессы. Его можно рассматривать как показатель устойчивости системы к пероксидации. Изучение антиоксидантной активности оценивали при помощи определения активности СОД, которую проводили методом аутоокисления адреналина [6]. Величины оптической плотности растворов регистрировали на спектрофотометре UNICO 2800 при длине волны 347нм.

Контрольную группу составили доноры станции переливания крови без признаков воспалительных заболеваний мочеполовой системы.

Исследуемые больные были разделены на 2 группы. Первая группа 43 пациента, получали так называемую «базовую терапию», состоящую из антибактериального препарата ломефлоксацин (ломадей) 1т. (0,4 г) 1 раз в сутки или цефтриаксон (лораксон, емцеф) 1,0 внутримышечно 2 раза в сутки в течение 10 дней, в зависимости от степени изменений мочевого синдрома и сахароснижающую терапию. Вторая группа - 45 пациентов, получала базовую антибактериальную терапию, сахароснижающую терапию, а также комбинацию препаратов Канефрон Н по 50 капель или по 2 драже 3 раза в сутки внутрь независимо от приема пищи и тиотриазолин 2,5% раствор по 2,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки, ежедневно в течение 2 недель.

Анализ полученных данных проводили методом математической обработки с использованием стандартного пакета программ с определением критерия Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ содержания продуктов спонтанной ОМБ в сыворотке больных обеих групп до лечения показал значительное повышение уровня производных динитрофенилгидразонов, достоверно превышающий такой уровень в группе контроля (табл. 1). А имен-

но первая группа имела повышение АДФГ на 15,8%, КДФГ - на 15,5%, вторая группа - на 18,8% и 17,4% соответственно.

Таблица 1

Спонтанная ОМБ сыворотки крови у больных, (Е)

	До лечения		После лечения	
	АДФГ	КДФГ	АДФГ	КДФГ
Контроль	0,224 ± 0,002	2,174 ± 0,006	-	-
Группа 1	0,266 ± 0,003	2,574 ± 0,025	0,251 ± 0,003*	2,469 ± 0,026*
Группа 2	0,276 ± 0,002	2,632 ± 0,026	0,256 ± 0,002*	2,452 ± 0,030*

Примечание: в табл. 1-3 * - достоверность результатов, относительно группы контроля, $p < 0,05$.

После лечения наблюдалось снижение уровня спонтанного окисления белков как в первой так и во второй группах, однако показатели первой группы снизились, меньше, чем во второй группе. Так показатели АДНГ первой группы стали ниже на 5,64%, а второй группы - на 7,25%. Значение КДФГ первой группы уменьшились на 4,08%, второй - на 6,84%. Под влиянием лечения наблюдалось достоверно снижение уровня АДФГ и КДФГ, что связано с более эффективным функционированием системы антиоксидантной защиты. Спонтанное окисления белков в сыворотке пациентов с обострением ХП на фоне СД 2 типа сопровождается увеличением содержания КДФГ, что является поздним маркером ОМБ и характеризует дальнейшее окисление белков. Также наблюдалось повышение АДФГ, образовавшегося на стадии инициации свободнорадикального окисления.

При оценке металкатализуемой ОМБ было установлено весьма существенное увеличение степени деструкции белков. По сравнению с группой контроля: первая группа имела увеличение АДФГ на 17,4%, КДФГ - на 13,7%, вторая группа - на 17,7% и 16% соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Металкатализованная ОМБ сыворотки крови у больных, (Е)

	До лечения		После лечения	
	АДФГ	КДФГ	АДФГ	КДФГ
Контроль	0,218 ± 0,001	2,167 ± 0,008	-	-
Группа 1	0,264 ± 0,003	2,512 ± 0,028	0,254 ± 0,003*	2,443 ± 0,038*
Группа 2	0,265 ± 0,002	2,579 ± 0,028	0,238 ± 0,003*	2,220 ± 0,055*

После лечения уровень динитрофенилгидразонов в сыворотке крови пациентов снижался. В первой группе содержание АДФГ снизился на 3,8%, КДФГ - на 2,75%. Во второй группе - АДФГ на 10,2%, КДФГ - на 13,9%. После лечения в первой группе показатели АДФГ превышали контроль на 14,2%, КДФГ - на 11,3%, а во второй группе - на 8,4% и 2,4% соответственно. При сравнении показателей спонтанной и металкатализованной ОМБ уровень продуктов металкатализируемого окисления для второй группы после лечения был значительно ниже, чем в первой группе.

Полученные данные свидетельствуют о более отчетливом положительный эффекте лечения пациентов второй группы, где была применена комплексная терапия, включающая комбинацию Канефрона Н и тиотриазолина. При оценке металкатализованной ОМБ сыворотки крови было установлено существенное увеличение степени деструкции белков (повышение как АДФГ, так и КДФГ), что указывает на количество субстрата для окисления и возможность его вовлечения в эти процессы.

Для оценки состояния антиоксидантных систем организма была проанализирована активность ключевого фермента антиоксидантной защиты – СОД.

В начале лечения активность СОД у пациентов первой и второй групп значительно не отличались. Но была повышена, в сравнении, с группой контроля в 2,22 (первая группа) и 2,21 (вторая группа) раза (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД (ЕД/активности)

	До лечения	После лечения
Контроль	35,43 ± 0,57	-
Группа 1	78,52 ± 1,09	62,21 ± 1,26*
Группа 2	78,64 ± 1,08	49,42 ± 1,29*

После лечения наблюдалось снижение активности СОД как в первой так и во второй группах, однако показатели первой группы изменились меньше, чем во второй. Так показатели СОД первой группы снизились на 20,77%, второй группы на – 37,16%. Но, несмотря на снижение показателей, активность СОД в обеих группах осталась выше показателей группы контроля. Так в первой группе активность СОД превысила контроль в 1,76 раз, а во второй - в 1,39 раз.

Полученные данные свидетельствуют о более эффективном лечении пациентов второй группы, в лечебный процесс которой была включена комбинация препаратов канефрон Н и тиотриазолин.

Выводы

1. В сыворотке крови больных с обострением ХП на фоне СД 2 типа отмечается резкое повышение процессов ОМБ, как спонтанного, так и индуцированного. Это связано как с увеличением уровня активных форм кислорода, в связи с воспалительным процессом, так и с понижением активности антиоксидантной системы организма.

2. Лечение больных благоприятно влияет на процесс окисления биомолекул особенно для индуцированного процесса, что указывает на повышение устойчивости белков к перекисидации. Установлено, что дополнительное использование комбинации препаратов канефрон Н и тиотриазолин оказывает существенное влияние на этот процесс, улучшая метаболическое состояние пациента.

3. При обострении хронического ПН на фоне СД 2 типа отмечается повышение активности СОД, что связано с активацией прооксидантных процессов. Дополнение базовой терапии препаратами канефрон Н и тиотриазолин оказывает угнетающее действие на прооксидантный процесс и уменьшает нагрузку на антиоксидантную систему организма, а именно на активность СОД.

Литература

1. Котов С.В. *Диабетическая невропатия* / С.В. Котов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 184 с.
2. Дедов И.И. *Сахарный диабет у детей и подростков: рук. для врачей.* / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 160 с.
3. Динаміка вмісту продуктів окислювальної модифікації білків під час тривалої ішемії нижньої кінцівки на фоні застосування мезенхімальних стовбурових клітин в експерименті / І.В. Шипілова, П.Е. Голубков, В.В. Орлова, М.В. Горлов, Г.Є. Залівадна // Вісник текст доповідей III регіональний науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні проблеми сучасної фармації та медицини в теорії та практиці» 22 березня 2007 рік.
4. Колесник Н.А. *Почки и диабет: от понимания проблемы к своевременной и адекватной терапии* / Н.А. Колесник // *Здоров'я України.* - 2009. - № 13-14. - С.13-15.
5. Горюшкина О.А. *Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом*

том 2 типа / О.А. Горюшкина, Е.М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - Т. 20, № 2. - С. 156-158.

6. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // Вопросы медицинской химии. - 1999. - № 31. - С. 3-14

7. Садляк О.В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні / О.В. Садляк // Медична та клінічна хімія. - 2015. - № 4 (17). - С. 107-112.

8. Bloomgarden Z.T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic / Z.T. Bloomgarden // Diabetes Care. - 2004. - Т. 27. - P. 998-1010.

9. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of type 2 / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // Diabetes. Endocrine Reviews. - 2012. - №23 (5). - P. 599-622.

Резюме

Манищенко Ю.А. Оксидантный стресс у больных с сочетанной патологией.

В статье приведена информация о состоянии окислительно-восстановительного процесса при обострении хронического пиелонефрита у больных сахарным диабетом 2 типа. У больных с коморбидной патологией обострение хронического пиелонефрита сопровождается более выраженными прооксидантными процессами. Добавление к антибактериальной и сахароснижающей терапии комбинации препаратов канефрон Н и тиотриазолин повышает эффективность лечебного процесса и положительно влияет на состояние окислительно-восстановительного потенциала организма.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический пиелонефрит, оксидантный стресс.

Summary

Manischenkova Yu.A. Oxidative stress in patients with comorbid diseases.

The article presents information on the status of redox processes in exacerbations of chronic pyelonephritis in patients with type 2 diabetes. Patients with comorbid diseases exacerbation of chronic pyelonephritis is accompanied by a more pronounced prooxidant processes. Add to antimicrobial therapy and hypoglycemic drug combinations Canephron H and thiotriazolin increases the efficiency of the treatment process and a positive effect on countries redox potential of the body.

Key words: diabetes mellitus, chronic pyelonephritis, oxidative stress.

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

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-СИСТЕМЫ
ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ
ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ И АНЕМИЕЙ
ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФИЛЬТРАТИВНОГО
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ**

Н.С. Сидорова

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

Введение

Туберкулез (ТБ) — одно из важнейших социально значимых заболеваний. Токсические эффекты противотуберкулезных препаратов являются причиной развития лекарственных гепатитов, сопутствующих туберкулезу. Частота развития ЛПП при туберкулезе составляет 8-38% и имеет тенденцию к прогрессированию [5, 6]. ЛПП, обусловленные приемом противотуберкулезных препаратов, могут быть выражены в различной степени – от изолированного повышения уровня аминотрансфераз до фульминантного гепатита, в 5-13 случаях из 100 ЛПП отличаются более тяжелым упорным течением, выраженными клинико-лабораторными проявлениями хронического токсического поражения печени (ХТПП), слабым ответом на традиционную терапию [2, 7].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) довольно часто встречается у пациентов с хронической активацией клеточного иммунитета, в частности при туберкулезе, и существенно отягощает течение патологических процессов, с которыми сочетается [1, 8]. Основным патогенетическим механизмом при АХЗ считается перераспределение железа в клетках макрофагальной системы, активирующейся при различных воспалительных процессах. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания [9].

Известно, что существенную роль в патогенезе хронического токсического поражения печени играют тканевая гипоксия и сопряженная с ней активация перекисного окисления липидов, для

предотвращения патологического влияния которой в организме существует система антиоксидантной защиты. Существенную роль в регуляции антиоксидантной защиты в гепатоцитах играет ферментативная редокс-система глутатиона, обеспечивающая внутриклеточную детоксикацию и ликвидацию синдрома «метаболической интоксикации». Поэтому мы посчитали необходимым оценить динамику показателей данной системы у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного туберкулеза легких.

Цель исследования - изучить эффективность применения комбинации препаратов сирепар и натрия нуклеинат при хроническом токсическом поражении печени и анемии хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких и ее влияние на систему глутатиона.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 64 больных с ХТПП и АХЗ на фоне перенесенного туберкулеза легких, возрастом от 18 до 50 лет, рандомизированных по полу, возрасту, характеру сочетанной патологии. Все пациенты находились на стандартной схеме химиотерапии с применением 4 основных противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) в стандартных дозировках и у всех были выявлены гепатотоксические реакции на ПТП различного характера и степени тяжести.

Пациентов в процессе исследования разделили на две группы: основная (33 пациента) и сравнения (31 пациент). Все обследованные получали общепринятую терапию гепатита, включающую гепатотропную терапию, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды, смесь аминокислот. Пациенты из основной группы дополнительно получали в комплексе терапии сирепар по 3 мл в/в капельно в 100 мл 0,9 % физ. раствора и натрия нуклеинат по 2 капсулы (200 мг) 4 раза в сутки в течение 2-х недель.

Комплекс обследования пациентов с ХТПП и АХЗ на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких включал стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы – клинический (количество эритроцитов, гемоглобина, цветовой показатель, состояние обмена железа) и биохимический анализы крови (содержание общего белка и его фракций, билирубина и его фракций, активность аминотрансфераз крови, ГТП, тимоловая проба, ЩФ); иммуноферментный анализ с целью исключения на-

личия вирусной этиологии поражения печени (при положительных результатах исследования у таких пациентов не проводилось); ультразвуковое исследование органов брюшной полости; рентгенологическое исследование легких. Дополнительно определяли содержание восстановленного глутатиона, учитывая, что глутатион реагирует с избытком алоксана, в результате чего образуется соединение, которое имеет максимум поглощения при длине волны 305 нм, условно называемое «алоксан-305». Количество образованного комплекса «алоксан-305» прямо пропорционально содержанию G-SH в пробе. Для определения количества G-SH в исследуемой пробе использовали калиброванную кривую, построенную по стандартному раствору G-SH. Полученную концентрацию G-SH выражали в мг/мл взвеси эритроцитов. Активность ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) та глутатионтрансферазы (ГТ) изучали по методу И. Ф. Мещишена [3].

Статистическая обработка результатов проводилась методами вариационной статистики, достоверность различий определялась с использованием критериев Стьюдента и Пирсона [4].

Полученные результаты и их обсуждение

У больных с ХТПП и АХЗ на фоне перенесенного инфильтративного 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 ГГТП, ШФ, общего холестерина и снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови, а также тенденцию к анемии (снижение уровня эритроцитов и гемоглобина, Ht снижен; количество ретикулоцитов в крови в норме или немного повышено; уровень ЖС нормальный или умеренно снижен; ОЖСС в норме или сниже-

на). Рентгенологическая картина отражала рассасывание очагово-инфильтративных изменений и рубцевание полостей распада.

По результатам дополнительного биохимического исследования до начала лечения в обеих группах больных установлено повышение содержания ВГ, который в среднем в 1,81 раз был ниже нормы и составил $0,58 \pm 0,03$ ($P < 0,01$). Уровень ОГ в среднем составил $0,765 \pm 0,02$ ($P < 0,01$), что было в 4,7 раза выше данного показателя в норме, $P < 0,001$. Коэффициент соотношения ВГ/ОГ у больных обеих групп в среднем составил $0,88 \pm 0,02$, что было ниже нормы в 7,1 раз ($P < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1

Показатели системы глутатиона у больных ХТПП и АХЗ после перенесенного инфильтративного туберкулеза легких в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Основная группа	Группа сопоставления
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,01^{**}$ $0,97 \pm 0,3$	$0,61 \pm 0,04^{***}$ $0,72 \pm 0,01^{**}$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,4^{***}$ $0,19 \pm 0,04$	$0,75 \pm 0,2^{***}$ $0,41 \pm 0,01^{**}$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,3^{**}$ $4,94 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,05^{**}$ $2,4 \pm 0,7^{***}$

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

Таблица 2

Активность ферментов системы глутатиона в сыворотке крови у больных ХТПП и АХЗ после перенесенного инфильтративного туберкулеза легких в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Основная группа	Группа сравнения
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	$156,18 \pm 8,2$	$120,4 \pm 7,0^{**}$ $153,0 \pm 4,0$	$122,0 \pm 6,4^{*}$ $142,0 \pm 3,0^{*}$
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв тНб	$35,39 \pm 1,52$	$21,8 \pm 0,1^{***}$ $33,5 \pm 2,1$	$22,0 \pm 0,4^{***}$ $29,8 \pm 2,1^{**}$
ГТ, нмоль ГВ/хв тНб	$139,46 \pm 8,3$	$93,1 \pm 0,4^{**}$ $136,9 \pm 2,0$	$92,1 \pm 0,3^{**}$ $120,0 \pm 1,0^{**}$

После проведения лечения мы видим положительную динамику, которая более выражена у пациентов основной группы. Так, концентрация ВГ в процессе лечения в основной группе повысилась в 1,76 раз и достигла нормальной величины. У пациентов же из основной группы содержание ВГ повысилось в 1,1 раза, но ниже нормы и основной группы в 1,3 раза, ($P < 0,01$). Содержание ОГ также в основной

группе достигает нижней границы нормы, а в группе сравнения остается выше нормы в 2,5 раз ($P<0,01$). Коэффициент ВГ/ОГ у пациентов основной группы повысился в 6 раз в процессе лечения, а у пациентов из группы сравнения хотя и повысился в почти три раза, но достоверно не достигает нормальной величины ($P<0,001$).

Как видно из таблицы 2, до начала лечебных мероприятий активность ГП была снижена у обследованных больных обеих групп в среднем в почти 1,3 раза ($P<0,01$). Активность ГР также была снижена относительно нормы в 1,61 раз и составила $21,9 \pm 0,3$ мкмоль НАДФ2/хв•гНб. Активность ГТ составила в среднем $92,55 \pm 0,3$ нмоль ГВ/хв•гНб; $P<0,01$, что было в 1,5 раз ниже нормы ($P<0,01$). На момент завершения курса лечения активность ГП у пациентов основной группы составило $153,0 \pm 4,0$ ($P<0,01$), а у пациентов из группы сравнения данный показатель хотя и повысился в процессе лечения, но остается в 1,09 раза достоверно ниже нормы ($P<0,01$). Активность ГР у обследованных больных основной группы повысилась в динамике в 1,6 раз; динамика данного показателя в группе сравнения значительно меньше и содержание составило $29,8 \pm 2,1$ мкмоль НАДФ2/хв•гНб (ниже нормы в 1,18 раз) ($P<0,01$). Активность ГТ повысилась у пациентов основной группы в 1,47 раз и достигла нижней границы нормы. У пациентов же из группы сравнения данный показатель в 1,3 раза повысился в динамике, но остается ниже такового у основной группы в 1,14 раз и 1,16 раз ниже нормальной величины ($P<0,01$).

Выводы

1. У больных с ХТПП и АХЗ на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких выявлены существенные нарушения в редокс-системе глутатиона, а также установлено, что снижение концентрации ВГ происходит за счет дефицита ферментов системы глутатиона, принимающих участие в регенерации ВГ с ОГ.

2. Установлена низкая эффективность общепринятых методик лечения таких больных, так как сохраняются нарушения в системе глутатиона, связанные с повышенным потреблением во время нейтрализации свободных радикалов, образующихся вследствие активации липопероксидации.

3. Считаю патогенетически обоснованным и перспективным применение комбинации препаратов сирепар и натрия нуклеинат в лечении больных с ХТПП и АХЗ на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких, что подтверждается динамикой изученных показателей редокс-системы глутатиона.

1. Андреичев Н. А. Анемия хронических заболеваний / Н. А. Андреичев, Л. В. Балева // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 52-55.
2. Возненко А. А. Коррекция нарушений функции печени у больных туберкулёзом органов дыхания / А. А. Возненко, В. А. Аксенова, В. С. Одинаев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – 4. – С. 38-41.
3. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
4. Козлов А.П. Медицинская статистика: учебное пособие / А.П. Козлов, Н.Н. Попов. – Харьков, издат. центр ХНУ. – 2006. – 88 с.
5. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике туберкулеза / Т.А. Колпакова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 2 (78). – С. 48-51.
6. Тярасова К. Т. Лекарственные поражения печени в клинике туберкулеза / К. Т. Тярасова, Д. Ю. Алексеев // Социально-значимые болезни и состояния. – 2005. – № 3 (6). – С. 47-51.
7. Хомерики С. Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени / С. Г. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 6. – С. 11-21.
8. Bogun L.V. Anemia of chronic disease / L.V. Bogun // Journal of V. N. Karazin` KhNU. – 2015. – № 1154. – P. 81-87.
9. Cash J.M. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in series of unselected hospitalized patients / J.M. Cash, D.A. Slars // Am. J. Med. – 1989. – P. 87.

Резюме

Сидорова Н. С. Динамика показателей редокс-системы глутатиона у больных с хроническим токсическим поражением печени и анемией хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких.

Ферментативная редокс-система глутатиона обеспечивает внутриклеточную детоксикацию и ликвидацию синдрома «метаболической интоксикации». В статье представлена оценка эффективности применения комбинации препаратов сирепар и натрия нуклеинат при хроническом токсическом поражении печени и анемии хронического заболевания на фоне перенесенного инфильтративного туберкулеза легких и ее влияние на систему глутатиона.

Ключевые слова: хроническое токсическое поражение печени, глутатион, туберкулез, анемия хронического заболевания, фермент.

Summary

Sidorova N.S. Dynamics of indices of glutathione redox system in patients with chronic toxic liver damage and anemia of chronic disease on the background of transferred infiltrative pulmonary tuberculosis.

Enzymatic redox system of glutathione provides intracellular detoxification and elimination of the syndrome of "metabolic intoxication". The article presents an assessment of the effectiveness of the combination of sirepar and sodium nucleate preparations in chronic toxic liver damage and anemia of a chronic disease against the background of the transferred infiltrative pulmonary tuberculosis and its effect on the glutathione system.

Key words: chronic toxic liver damage, glutathione, tuberculosis, anemia of chronic disease, enzyme.

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

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ПРЕПАРАТОВ РЕМАКСОЛ И
ГЕПАТОСАН НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ
И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ
ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ
ГЕПАТИТОМ В НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО
НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА**

С. Е. Якимович, Я. А. Соцкая

ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) в настоящее время продолжает оставаться значимой медико-биологической и социальной проблемой, характеризуюсь стабильно высокой заболеваемостью и частым формированием тяжелых неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно в мире, по данным ВОЗ, умирает около 1 млн. человек от данной инфекции [1, 4, 9]. В настоящее время отмечается рост сочетанной патологии, полиморбидность стала характерной чертой пациентов среднего, наиболее активного возраста. Актуальной для нашего региона является проблема коморбидного течения ХВГВ и хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) [3]. По данным различных авторов, больные хроническим холециститом в общей структуре заболеваемости составляют 10–20 % [7].

Известно, что при данной сочетанной патологии гепатобилиарной системы происходит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижение уровня системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [5, 6]. Накопление продуктов ПОЛ в тканях ведет к повреждению клеточных мембран и к усугублению процесса обращения липидов, замыкая тем самым порочный круг. В этом плане наше внимание привлек поиск способов ликвидации данных нарушений.

Целью наших исследований явилось изучение влияния комбинации препаратов ремаксол и гепатосан на показатели процессов липопероксидации и систему антиоксидантной защиты у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 64 больных ХВГВ на фоне ХНХ возрастом от 25 до 49 лет, рандомизированных по возрасту, полу, длительности заболевания и частоте обострений хронического патологического процесса в печени и ЖВП за последний год. Было сформировано две группы – основная (32 пациента) и группа сравнения (32 пациента). Больные обеих групп получали стандартное лечение в инфекционном отделении Луганской городской многопрофильной больницы № 4, включающее интерферонотерапию, антиоксиданты, энтеросорбенты, гепатопротекторы, при необходимости спазмолитики. Кроме того, пациенты основной группы дополнительно в комплексе терапии получали ремаксол по 400,0 мл ежедневно внутривенно капельно и гепатосан по 0,4 г (2 капсулы) 2 раза в день в течение двух недель.

У всех пациентов в сыворотке крови определялись маркеры инфицирования HBV (HBsAg, aHBcor, IgM, HBeAg) методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также проводился качественный и количественный анализ для выявления ДНК HBV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В объем исследования включали изучение функциональных проб печени унифицированными стандартными методами, УЗИ органов брюшной полости, а также проводили изучение концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови: конечного – малонового диальдегида (МДА) и промежуточных – диеновых конъюгат, активности ферментов системы АОЗ – каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Также подсчитывали коэффициент Ф, отражающий соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови [2]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows (2000, версия 13.0) фирмы Statsoft Inc.

Полученные результаты и их обсуждение

До начала лечения у всех пациентов с ХВГВ на фоне ХНХ при расспросе выявлялись жалобы на общую слабость и повышенную утомляемость. Диспепсические расстройства, такие как, снижение аппетита, сухость и горечь во рту присутствовали у 64,7% и 47% соответственно. Тяжесть в правом подреберье выявлялась у 98% больных. У 82,3% наблюдаемых больных пальпировалась увеличенная печень. Спленомегалия была обнаружена у 35,3% пациентов.

При ультразвуковом исследовании у всех больных наблюдались гепатомегалия и диффузные изменения печени, а также признаки хронического некалькулезного холецистита в фазе нестойкой ремиссии.

Показатели сывороточных аминотрансфераз у обследуемых больных оставались в пределах минимальной степени активности у 15,9% пациентов. У большинства больных имелась гипертрансфераземия, отражающая среднюю степень активности хронического воспалительного процесса.

После проведенного курса лечения у больных основной группы наблюдалось более быстрое исчезновение симптомов общей интоксикации по сравнению с результатами группы сравнения. Астеновегетативный синдром не выявлялся через 15 дней от начала лечения у 76% больных. Диспепсические расстройства у больных основной группы исчезли через 10 дней лечения, тяжесть в правом подреберье – после 14 дней терапии. В группе сравнения указанные патологические проявления сохранялись значительно дольше: 20, 15, 30 дней соответственно.

Таким образом, в клиническом плане включения в комплекс лечения ремаксола и гепатосана способствует ускорению ликвидации симптоматики, обусловленной наличием «метаболической интоксикации» и гепатобилиарного симптомокомплекса, свидетельствующего об обострении хронического патологического процесса в ЖВП. Положительная динамика клинического состояния больных совпадала с нормализацией биохимических показателей: к концу 3-й недели лечения у пациентов основной группы отмечена нормализация уровня билирубина, активности аминотрансфераз и показателя тимоловой пробы; в то же время у пациентов из группы сравнения все еще сохранялись существенные отклонения от нормы.

До начала лечения у пациентов обеих групп отмечено наличие однотипных сдвигов биохимических показателей, характеризующих состояние ПОЛ и АОЗ: повышение содержания метаболитов липопероксидации – МДА и ДК в крови, снижение активности СОД и КТ. В целом концентрация конечного продукта ПОЛ – МДА в основной группе в среднем 2,22 раза выше нормы ($P < 0,001$), в группе сравнения – в 2,17 раз ($P < 0,001$). Содержание в крови больных основной группы промежуточных продуктов ПОЛ – ДК в среднем в 2 раза выше нормы ($P < 0,001$), в группе сравнения – в 2,02 раза ($P < 0,001$). Активность КТ у больных основной группы до начала лечения была в среднем в 1,3 раза ниже нормы ($P < 0,001$), в группе сравнения – в 1,27 раз ($P < 0,001$), СОД – соответственно в 1,7 и 1,81 раз ($P < 0,001$). Интегральный показатель Φ отражает соотношение прооксидантных и антиоксидантных свойств крови и был снижен у больных основной группы в среднем

в 5,12 раза относительно нормы ($P<0,001$), группы сопоставления - в 4,85 раз ($P<0,001$), что свидетельствует о существенном снижении антиоксидантных свойств крови (таблица).

Таблица

Динамика показателей ПОЛ та системы АОЗ у больных ХВГВ на фоне ХНХ в динамике лечения

Показатели ПОЛ та АОЗ	Норма	Группы больных		Р
		основная (n=32)	сравнения (n=32)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	$\frac{7,8 \pm 0,2^{***}}{3,72 \pm 0,4}$	$\frac{7,6 \pm 0,18^{***}}{5,5 \pm 0,2^{**}}$	>0,1 <0,05
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	$\frac{19,0 \pm 0,3^{***}}{9,4 \pm 0,15}$	$\frac{18,7 \pm 0,4^{***}}{13,8 \pm 0,3^{**}}$	>0,1 < 0,05
КТ (МО/мгНб)	365±10	$\frac{280 \pm 14^*}{359 \pm 18}$	$\frac{286 \pm 12^*}{306 \pm 11^*}$	>0,05 <0,05
СОД (МО/мгНб)	28,5±1,6	$\frac{16,1 \pm 0,2^{***}}{28,0 \pm 4,0}$	$\frac{15,7 \pm 1,5^{***}}{21,9 \pm 0,7^*}$	>0,05 <0,05
Ф	2972±18	$\frac{580 \pm 4,3^{***}}{2800 \pm 21^*}$	$\frac{612 \pm 8,0^{***}}{2000 \pm 12^{***}}$	=0,05 < 0,001

Примечания: вероятность расхождения с показателем нормы * - при $P<0,05$ ** - при $P<0,01$, *** - при $P<0,001$; столбик Р - вероятность расхождения между показателями основной группы и группы сравнения.

При повторном обследовании через 20 - 21 день с момента начала лечения было установлено, что почти у всех больных основной группы (которая получали комплекс препаратов ремаксол и гепатосан), концентрация продуктов ПОЛ – МДА и ДК нормализовалась, тогда как в группе сравнения, несмотря на положительную динамику данных показателей, их уровень оставался достоверно выше показателей нормы и основной группы, что свидетельствовало о сохранении повышенного уровня липопероксидации. Действительно, концентрация МДА в этот период была в среднем в 1,57 раз выше нормы ($P<0,01$) и в 1,47 раз выше, чем в основной группе ($P<0,05$). Уровень промежуточных продуктов липопероксидации - ДК в крови больных группы сравнения был в среднем в 1,49 раз выше нормы ($P<0,01$) и в 1,46 раз – выше концентрации ДК в крови больных основной группы ($P<0,05$). Показатель активности КТ у больных из группы сопоставления был в 1,19 раз ниже нормы ($P<0,05$) и в 1,17 раза ниже, чем в основной группе ($P<0,05$). Активность СОД у больных группы сравнения на 20 – 21 сутки от начала лечения была в среднем в 1,3 раза ниже

нормы ($P < 0,05$) и в 1,27 раз ниже, чем в основной группе ($P < 0,05$). Показательно, что интегральный коэффициент Φ у больных группы сравнения был в 1,4 раза ниже, чем у больных основной группы ($P < 0,01$), что свидетельствует о сохранении у больных из группы сравнения существенного дисбаланса в соотношении ПОЛ - АОЗ с преобладанием прооксидантных свойств.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что включение в комплекс основного курса терапии больных ХВГВ на фоне ХНХ препаратов ремаксол и гепатосан, способствует ускорению достижения клинико-биохимической ремиссии с одновременным положительным влиянием на состояние метаболического гомеостаза, а именно способствует снижению выраженности ПОЛ и повышению активности ферментов системы АОЗ. Полученные данные позволяют считать целесообразным и перспективным включение комбинации ремаксол и гепатосан в комплекс средств патогенетической терапии у больных ХВГВ на фоне ХНХ.

Выводы

1. В сыворотке крови больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита имеет место заметное увеличение содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгат при одновременном снижении концентрации каталазы и супероксиддисмутазы.

2. Проведение общепринятой терапии способствует положительной динамике нормализации представленных показателей, но полного восстановления не происходит. Включение в комплекс терапии больных ХВГВ на фоне ХНХ комбинации современных препаратов ремаксол и гепатосан, способствует нормализации клинического состояния больных и улучшению биохимических показателей крови.

3. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и перспективным использование комбинации ремаксола и гепатосана в лечении больных ХВГВ на фоне ХНХ.

Литература

1. Гейвандова, Н.И. Хронические гепатиты (диагностика, лечение, профилактика) / Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2004. – 62 с.
2. Долгова В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / В. В. Долгова. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2012. – 808 с.
3. Кнышова В.В. Функциональное состояние печени и метаболические нарушения при хроническом некалькулезном холецистите / В.В. Кнышова, А.И. Шейкина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. – № 4. – С. 74–79.

4. Маевская, М.В. Лечение хронических вирусных гепатитов/ М.В. Маевская //Лечащий врач. – 2005. – №2. – С. 54-58.
5. Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов /М. И. Михайлов, К. К. Кюреган. – М.: Изд. Икар, 2013. – 336 с.
6. Рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных хроническим вирусным гепатитом В // Материалы I-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.– М., 2010.
7. Циммерман Я. С. Хронический холецистит и его клинические маски: диагностика и дифференциальная диагностика /Я. С. Циммерман // Клинич. медицина. – 2006. – № 5. – С. 4-12.
8. Liu H., Shi W., Luan F. Hepatitis B virus X protein upregulates transcriptional activation of human telomerase reverse transcriptase // Virus Genes. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 174-182.
9. Sir D., Tian Y., Chen W.L. The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 4383-4388.
10. Te H.S., Jensen D.M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview // Clin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 1-21.

Резюме

Якимович С. Е., Соцкая Я. А. Влияние комбинации препаратов ремаксол и гепатосан на показатели липопероксидации и активность ферментов антиоксидантной защиты у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита.

Стабильно высокой заболеваемостью и частым формированием тяжелых неблагоприятных исходов продолжает оставаться хронический вирусный гепатит В. В статье представлены результаты оценки влияния комбинации препаратов ремаксол и гепатосан на показатели процессов липопероксидации и систему антиоксидантной защиты у больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне хронического некалькулезного холецистита.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, липопероксидация, антиоксидантная защита, некалькулезный холецистит, ремаксол, гепатосан.

Summary

Yakimovich S. Ye., Sotskaya Y. A. Influence of a combination of remaxol and hepatosan preparations on lipid peroxidation indices and antioxidant defense enzyme activity in patients with chronic viral hepatitis B against chronic non-calculous cholecystitis.

Stable high morbidity and frequent formation of severe adverse outcomes continues to be chronic viral hepatitis B. The article presents the results of the evaluation of the effect of combination of remaxol and hepatosan preparations on the indices of lipid peroxidation processes and the system of antioxidant protection in patients with chronic viral hepatitis B against chronic non-calculous cholecystitis.

Key words: chronic viral hepatitis B, lipoperoxidation, antioxidant defense, noncalculous cholecystitis, remaxol, hepatosan.

Рецензент: к.мед.н., доц. И.А. Шаповалова

**АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ
ФАРМАЦИИ И
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С
ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ****В.А. Белоглазов***Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГА-
ОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», РФ***Введение**

Хроническая патология гепатобилиарной системы занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно-кишечного тракта [1, 3]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ее составляющих – стеатоза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [2, 8]. В большинстве случаев эта проблема характеризуется хроническим синдромом цитолиза, не связанным с вирусным, аутоиммунным и алкогольным поражением печени [8].

Модель патогенеза НАЖБП была предложена в 1998 году и представляла собой теорию «двух ударов». «Первый удар» - формирование стеатоза, заключается в накоплении триглицеридов. Этот процесс повышает чувствительность гепатоцитов к травмирующим агентам (окислительный стресс, накопление конечных продуктов липопероксидации, адипокины, митохондриальную дисфункция, провоспалительные цитокины, эндотоксинемия), которые опосредуют «второй удар» – формирование стеатогепатита [13].

На современном этапе актуальной и наиболее уместной является теория «множественных параллельных ударов» («multiple parallel hits»). Эта гипотеза представляет НАЖБП как результат взаимодействия многочисленных факторов: синдрома инсулинорезистентности, избыточного образования СЖК, воздействия адипоцитокинов, абетолипопротеинемия, синдрома избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке и т.д [4].

По данным анализа, проведенного экспертами ВОЗ, особенностью здоровья населения в мире является состояние сниженной

иммунореактивности: по разным источникам, до 50–70 % людей имеют признаки нарушений иммунитета [12]. Следствием этого является повышение частоты заболеваний, вызываемых условно-патогенной микробиотой, длительно или постоянно персистирующей в организме. Персистирующие инфекции объединяют общие свойства: внутриклеточная жизнедеятельность возбудителей, длительность воздействия на иммунокомпетентные клетки, «вялость» течения; способность непрерывно или циклично размножаться в инфицированных клетках, вызывая в них не только дистрофические, но и деструктивные процессы и создавая при этом постоянную угрозу развития инфекционновоспалительного процесса. На этом фоне иммунные факторы хозяина могут повреждать наряду с инфекционными агентами и собственные пораженные клетки. Поэтому иммунный ответ на персистирующий инфекционный агент может сопровождаться не только защитным, но и повреждающим эффектом: иммунные реакции со стороны хозяина могут разрушать его пораженные клетки [12, 14, 16].

Так, немаловажным открытием следует считать тот факт, что длительная персистенция лимфотропных вирусов из группы TORCH-комплекса в организме, является крайне неблагоприятным фактором, способствующим дальнейшей трансформации стеатоза в стеатогепатит [7, 9]. В особенности это касается семейства герпес-вирусов, а именно – вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ). Наибольший тропизм ВЭБ проявляет по отношению к лимфоцитам, моноцитам, макрофагам и частично – к гепатоцитам, что определяет характер клинических проявлений [15, 16].

Одним из механизмов защиты при развитии вирусной инфекции является активация медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокиновой сети [14]. По данным современной научной литературы у больных, перенесших ВЭБ - инфекцию, зарегистрировано длительное сохранение повышенного содержания провоспалительных цитокинов (ЦК) в сыворотке крови. При повышении уровня провоспалительных цитокинов: (TNF- α), интерлейкин-6,8 и экспрессии рецепторов к этим цитокинам, усиливается эндотоксемия, что, следовательно, усугубляет процесс стеатоза и провоцирует развитие стеатогепатита [4, 10].

Несмотря на немалые достижения фармакотерапии хронической патологии гепатобилиарной системы, одной из основных про-

блем является неспецифичность клинических проявлений НАЖБП на фоне персистирующей вялотекущей ВЭБ – инфекции, что служит причиной несвоевременной диагностики, лечения и прогрессирования заболевания. Далеко не все современные источники указывают, что включение в терапию гепатопротекторов различных групп является неотъемлемым компонентом лечения НАЖБП, ряд из них совершенно не придают им большого значения [2, 3, 8]. На сегодняшний день на отечественном фармацевтическом рынке среди гепатопротекторов, пользующихся спросом, можно выделить фосфоглив. Фосфоглив – комбинированное гепатопротекторное средство, оказывающее противовирусное, иммуностимулирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие. Гепатопротективное действие складывается из совокупности перечисленных эффектов, восстанавливая структуру мембранной оболочки клеток печени. Фосфатидилхолин, входящий в состав, является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран. Глицирризиновая кислота обладает противовоспалительным действием, угнетает репликацию вирусов за счет стимуляции синтеза интерферонов, увеличения активности естественных клеток - киллеров и усиления фагоцитоза.

Цель исследования: на основании клинико – биохимического обследования обобщить и обосновать рациональные способы терапии больных с НАЖБП на фоне хронической персистирующей ВЭБ – инфекции.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилось 76 пациентов с диагнозом НАЖБП в возрасте от 20 до 46 лет, из них 40 мужчин (52,6%) и 36 женщин (47,4%). Все больные были разделены на две равные рабочие группы - первую и вторую, по 38 пациентов в каждой. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу и выраженности фиброза печени.

Диагноз НАЖБП был установлен на основании данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторного (биохимического исследования и изучения липидного профиля) и инструментального (УЗИ, эластометрия) методов исследования. Критериями исключения из последующего наблюдения были: наличие в крови положительных маркеров HCV, HBV, HDV-инфекции методом ПЦР; аутоиммунный гепатит; цирроз печени; злоупотребление алкоголем [8].

При детальном сборе жалоб и анамнеза выяснялось, что большая часть пациентов относилась к группе часто и длительно болеющих (ЧДБ) с учетом 4-х и более случаев временной нетрудоспособности по причине простудных заболеваний. Среди часто предъявляемых жалоб данных пациентов были: недомогание, общая слабость, боли и «першение» в горле, периодический субфебрилитет, дискомфорт в области переднешейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов, их некоторое увеличение. С учетом данной клинической картины все пациенты были тщательно обследованы лабораторно, благодаря чему был выявлен лимфоцитоз, а у ряда пациентов - наличие атипичных мононуклеаров свыше 10 %. В силу этого, больные подвергались обследованию на ВЭБ - инфекцию. Преобладающим фактором в постановке диагноза было обнаружение методом ИФА повышенной концентрации специфических антител класса IgG к капсидному антигену VCA в сыворотке крови, что указывало на ранее перенесенный инфекционный мононуклеоз, к раннему антигену (EA), к ядерному антигену (NA-1), которые, как известно, сохраняются пожизненно, не обладают вируснейтрализующим действием, а являются серологическими маркерами латентной ВЭБ - инфекции. Кроме того, выявляли переключение синтеза антител с класса IgM в малом количестве на IgG, что подтверждало раннее инфицирование ВЭБ. В ряде случаев нам удалось обнаружить ДНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), что указывало на длительную персистенцию вируса. Обязательными условиями было также исключение ВИЧ-инфекции, репликативных форм других герпесвирусных инфекций: ВПГ 1/2, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ 6 [9,16].

Пациенты обеих групп на фоне диеты №5, получали стандартизированное лечение НАЖБП, преимущественно гепатопротекторы растительного происхождения. Кроме общепринятой терапии хронической гепатобилиарной патологии, больные первой группы дополнительно получали иммуномодулирующий препарат тилорон по 125 мг 1 раз в неделю в течение 2-х месяцев, а также фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении первых 2-х недель, а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30-40 дней.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS, разработанного в Стэнфордском университете (США). Для исследования взаимосвязи

между количественными признаками применялся корреляционный анализ с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Указанные биохимические исследования осуществляли до начала лечения и на следующий день после его завершения.

Полученные результаты и их обсуждение

Данные относительно субъективной симптоматики были проанализированы отдельно в обеих группах больных с НАЖБП после перенесенной ВЭБ - инфекции (табл. 1).

Таблица 1

Субъективная симптоматика у больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции (абс. и %)

Жалобы	Группы обследованных больных				Р
	первая группа (n=38)		вторая группа (n=38)		
	абс.	%	абс.	%	
Легкое недомогание	38	100	38	100	<0,01
Общая слабость	32	84,2	33	86,8	<0,01
Повышенная утомляемость	32	84,2	34	89,5	<0,01
Эмоциональная лабильность	18	47,4	20	52,6	<0,01
Снижение аппетита	16	42,1	17	44,7	<0,01
«Першение», дискомфорт, боль в горле	23	60,5	25	65,8	<0,01
Периодический субфебрилитет	12	31,6	11	28,9	<0,01
Металлический привкус во рту	31	81,6	30	78,9	<0,01
Горечь во рту	30	78,9	29	76,3	<0,01
Тяжесть в правом подреберье	28	73,7	30	78,9	<0,01

В целом клиническая картина у обследованных больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции, характеризовалась наличием симптоматики обострения воспалительного процесса в паренхиме печени.

До начала лечения большинство обследованных больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции жаловались на наличие дискомфорта и тяжести в правом подреберье, горечи или металлического привкуса во рту, наличие общей слабости, повышенной утомляемости, раздражительности, снижения работоспособности. При объективном осмотре до начала проведения

лечения мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 40 пациентов (52,6%), голубой оттенок склер – у 69 больных (90,8%), у 52 больных (68,4%) гепатомегалию различной степени выраженности. Край печени при этом, был тупой, закругленный. При пальпации чувствительность или незначительная болезненность печеночного края отмечалась у 37 пациентов (48,7%). Селезенка в большинстве случаев у лиц, находившихся под наблюдением, была доступна пальпации нижним полюсом в положении больного на правом боку или в позиции стоя.

Таблица 2

Объективная симптоматика у обследованных больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции (абс. и %)

Объективные признаки	Частота выявления симптомов			
	первая группа (n=38)		вторая группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалия различной степени выраженности	27	71,1	25	65,8
Чувствительность печеночного края при пальпации	19	50	18	47,4
Обложенность языка налетом	33	86,8	34	89,5
Субиктеричность склер	21	55,3	19	50
Положительный с-м Високовича (голубой оттенок склер)	34	89,5	35	92,1
Мраморность кистей	29	76,3	31	81,6
Лимфопролиферативный синдром:				
- хронический тонзиллит	17	44,7	18	47,4
- гиперплазия миндалин II-III степени	9	23,7	7	18,4
- увеличение регионарных лимфоузлов	6	15,8	8	21,1

Таким образом, у обследованных больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ – инфекции, до начала лечения, мы отмечали наличие синдрома правого подреберья.

Признаки хронического тонзиллита мы выявляли у 35 (46,1%) пациентов, при этом, гиперплазия миндалин II-III степени отмечалась у 16 (21,1%), а увеличение регионарных лимфатических узлов определяли у 14 (18,4%) больных. По данным сонографического

исследования органов брюшной полости было установлено диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость или стертость сосудистого рисунка, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени, дистальное затухание эхосигнала; у части больных – расширение внутрипеченочных протоков, что было характерным для сонографической картины НАЖБП.

При изучении биохимических показателей [5], а именно: пигментного (билирубинового) обмена, выраженность синдрома цитолиза (активность сывороточных аминотрансфераз – АлАТ, АсАТ), синдрома внутрипеченочного холестаза (активность экскреторных ферментов – ЩФ и ГТПП) было установлено, что у части больных указанной группы в этот период исследования они умеренно отличались от нормы (табл. 3).

Таблица 3

Биохимические показатели крови у больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ – инфекции до лечения ($M \pm m$)

Биохимический показатель	Норма	Группы больных		Р
		первая группа (n=38)	вторая группа (n=38)	
Билирубин (мкмоль/л):				
- общий	20,5±0,6	27,6±0,7*	27,2±	>0,1
- прямой	4,3±0,1	11,4±0,5**		>0,1
- непрямой	17,2±0,4	16,2±0,4*		>0,1
АлАТ, ммоль/л г	0,59±0,03	1,85±0,05***	1,87±0,04***	>0,1
АсАТ, ммоль/л г	0,45±0,03	1,42±0,04***	1,38±	>0,1
Тимоловая проба, од.	4,0±0,1	6,56±0,3**	6,63±	>0,1
ГТПП, мкмоль/ л г	1286±	1956±18***	1941±	>0,05
ЩФ, ммоль/л г	2,99±0,12	4,53±0,19**	4,43±0,21**	>0,1

Примечание: в табл. 3 достоверность различий с нормой * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; столбец Р – достоверность разницы между показателями в основной группе и группе сопоставления.

Так, при изучении биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, отмечено увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке крови в первой группе в 1,35 раза, что равнялось 27,6±0,7 мкмоль/л, а во второй группе - в 1,33 раза, что составляло 27,2±0,6 мкмоль/л. В то же время содержание связанной фракции билирубина было увеличено

относительно нормы в 2,5-2,6 раза и составляло в первой группе $11,4 \pm 0,5$ мкмоль/л и $10,2 \pm 0,3$ мкмоль/л во второй. Также выявлено повышение активности сывороточных аминотрансфераз - АлАТ в первой группе до $1,85 \pm 0,05$ ммоль/л•ч, что превышало норму в 3,1 раза, а во второй группе с - до $1,87 \pm 0,04$ ммоль/л•ч - в 3,2 раза; АсАТ в первой группе - до $1,42 \pm 0,04$ ммоль/л•ч - в 3,2 раза, а во второй - до $1,38 \pm 0,03$ ммоль/л•ч, что было выше в 3,1 раза; показатель тимоловой пробы составлял в первой группе $6,56 \pm 0,3$ ед., а во второй - $6,63 \pm 0,2$ ед., то есть был в 1,64 и 1,66 раза выше нормы. Уровень экскреторных ферментов в сыворотке крови умеренно превышал значения нормы. Так, активность ГТП была повышена в первой группе в 1,52 раза, что составляло 1956 ± 18 мкмоль/л•ч и во второй группе - в 1,51 раза относительно нормы, что равнялось 1941 ± 21 мкмоль/л•ч. Активность ЩФ у обследованных была увеличена в 1,51 раза относительно нормы, составляя $4,53 \pm 0,19$ ммоль/л•ч в первой и в 1,48 раза, составляя $4,43 \pm 0,21$ ммоль/л•ч во второй группе. Таким образом, у всех обследованных больных до начала лечения отмечалась наличие субъективных и объективных признаков, изменений биохимических показателей, отвечающих клинике обострения НАЖБП.

Таблица 4

Субъективная симптоматика у больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции после лечения (абс. и %)

Жалобы	Группы обследованных больных				Р
	первая группа (n=38)		вторая группа (n=38)		
	абс.	%	абс.	%	
Легкое недомогание	5	13,2	9	23,7	<0,01
Общая слабость	7	18,4	11	28,9	<0,01
Повышенная утомляемость	5	13,2	9	23,7	<0,01
Эмоциональная лабильность	4	10,5	7	18,4	<0,01
Снижение аппетита	6	15,8	10	26,3	<0,01
«Першение», дискомфорт, боль в горле	3	7,9	7	18,4	<0,01
Периодический субфебрилитет	0	-	4	10,5	<0,01
Металлический привкус во рту	6	15,8	12	31,6	<0,01
Горечь во рту	3	7,9	8	21,1	<0,01
Тяжесть в правом подреберье	3	7,9	11	28,9	<0,01

После проведенного лечения с использованием комбинации препаратов, состоящих из гепатопротектора фосфоглив и иммуномодулятора тилорона, большинство больных первой группы уже через несколько дней от начала терапии отмечали существенное улучшение общего самочувствия. Почти через неделю у обследованных пациентов из первой группы жалобы на состояние здоровья практически отсутствовали, однако со стороны гепатобилиарной системы еще оставались незначительные явления в виде горечи во рту или металлического привкуса. У пациентов второй группы мы также наблюдали положительную динамику в отношении клинической картины после завершения традиционного лечения, но ряд пациентов все еще продолжали беспокоить незначительная общая слабость, повышенная утомляемость, периодические диспепсические расстройства, горечь во рту, незначительная тяжесть в правом подреберье (см. табл. 4, 5).

Таблица 5

Объективная симптоматика у обследованных больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ - инфекции после лечения (абс. и %)

Объективные признаки	Частота выявления симптомов			
	первая группа (n=38)		вторая группа (n=38)	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалия различной степени выраженности	6	15,8	12	31,6
Чувствительность печеночного края при пальпации	4	10,5	12	31,6
Обложенность языка налетом	7	18,4	15	39,5
Субиктеричность склер	5	13,2	9	23,7
Положительный с-м Високовича (голубой оттенок склер)	24	63,2	27	71,1
Мраморность кистей	17	44,7	20	52,6
Лимфопролиферативный синдром:				
- хронический тонзиллит	9	23,7	12	31,6
- гиперплазия миндалин II-III степени	4	10,5	5	13,2
- увеличение регионарных лимфоузлов	1	2,6	5	13,2

У всех пациентов после лечения, что получали комбинацию препаратов фосфоглив и тилорон, достоверно снизились и практически по-

лностью нормализовались значения всех изученных биохимических показателей, что подтверждает положительное влияние выбранного гепатопротектора на структуру мембран гепатоцитов. У больных, которые получали общепринятую терапию, аналогичные показатели также имели тенденцию к снижению, но менее активно и несколько превышали норму к моменту завершения лечения (табл. 6).

Таблица 6

Биохимические показатели крови у больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ – инфекции после лечения ($M \pm m$)

Биохимические показатели	Норма	Группы больных		Р
		первая группа (n=38)	вторая группа (n=38)	
Билирубин (мкмоль/л):				
- общий	20,5±0,6	21,7±0,7*	24,8±0,6*	>0,1
- прямой	4,3±0,1	4,4±0,5**	7,8±0,3**	>0,1
- не прямой	17,2±0,4	17,3±0,4*	17,0±0,5*	>0,1
АЛАТ, ммоль/л т	0,59±0,03	0,68±0,05***	0,87±0,04***	>0,1
АсАТ, ммоль/л т	0,45±0,03	0,51±0,04***	0,92±	>0,1
Тимоловая проба, од.	4,0±0,1	4,5±0,3**	5,1±	>0,1
ГГТП, мкмоль/ л т	1286±	1311±18***	1489±	>0,05
ЩФ, ммоль/л т	2,99±0,12	3,03±0,19**	3,54±0,21**	>0,1

Примечание: в табл. 6 достоверность различий с нормой * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; столбец Р – достоверность разницы между показателями в основной группе и группе сопоставления.

Выводы

1. Хроническая гепатобилиарная патология в виде НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ – инфекции, как правило, характеризуется наличием синдрома «правого подреберья» различной степени выраженности с соответствующей клинической картиной.

2. Перенесенная ранее ВЭБ – инфекция зачастую становится причиной вялотекущего лимфопролиферативного процесса в виде хронического тонзиллита с частыми обострениями и периодического субфебрилитета.

3. При проведении биохимического обследования было установлено, что для периода обострения НАЖБП после перенесенной ВЭБ – инфекции характерным является ухудшение так называемых «функциональных проб» печени в сыворотке крови, а именно:

общего и прямого билирубина, сывороточных аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), а также активности экскреторных ферментов (ГТТП и ЩФ), увеличение показателя тимоловой пробы.

4. Включение комбинации препаратов в виде фосфоглива и тилорона в комплекс лечения больных с НАЖБП на фоне перенесенной ВЭБ – инфекции способствует существенному улучшению общего самочувствия, минимизации клинических проявлений, а также – практически полной нормализации биохимических показателей.

5. При проведении только общепринятого лечения также отмечается тенденция к улучшению клинической картины и восстановлению «функциональных проб печени», однако менее выраженная, поэтому на момент завершения основного курса лечения ряд пациентов имеют сохраняющуюся симптоматику разной степени выраженности, а также большинство биохимических показателей остается повышенными относительно нормы, что указывает на продолжение вялотекущего воспалительного процесса в печени.

6. Исходя из полученных данных, можно считать, что применение с целью лечения комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора тилорона патогенетически обосновано и может использоваться в клинической практике.

Литература

1. Буторова Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Л. И. Буторова // Шк. липидологии и ассоциир. метабол. заболеваний. - М. : Форте принт, 2012. - 52 с.
2. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. - М.: МЕДпресс-информ, 2016.- 623 с.
3. Вопросы гепатологии: учебное пособие / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов. - СПб.: изд-во SpecLit, 2016. – 367 с.
4. Гейвандова Н. И. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений / Н. И. Гейвандова, Н.Г. Белова, Г.А. Александрович // Медицинский вестник северного Кавказа. - 2011. - №1. - С. 9-12.
5. Давыдова А. В. Клиническая интерпретация биохимического анализа крови при заболеваниях печени: учебное пособие для студентов / А. В. Давыдова ; ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск : ИГМУ, 2013.– 46 с.

6. Емельянов Д.Н. Опыт применения гипохлорита натрия при неалкогольном стеатогепатите / Д.Н. Емельянов // В помощь практическому врачу. - 2016. - № 2 (58). - С.136-139.
7. Жураковська Н.О. Роль процесів перекисного окислення ліпідів у механізмах ураження печінки при інфекційному мононуклеозі / Н.О. Жураковська // Гепатологія. - 2014.-№ 4.-С. 40-45.
8. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) / В.Т. Ивашкин. - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. - 38 с.
9. Кадаева С.Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейна-Барр / С.Г. Кадаева // Вестник молодого ученого. - 2015. - № 2. - С. 32-34.
10. Керученко А.Л. Сравнительная характеристика клинико-биохимических, сонографических, эластографических показателей, цитокинового профиля и результаты терапии больных неалкогольным стеатогепатитом: автореф., дис. канд. мед.наук. / А.Л. Керученко. - Красноярск, 2012. - 21 с.
11. Львов Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2013. №3. - С. 24-33.
12. Попкова С.М. Иммунная система человека в условиях неблагоприятной экосреды / С.М. Попкова, С.И. Лещук // Экология и окружающая среда. - 2017. - №1.- С. 24-28.
13. Променашева Т.Е. Оксидативный стресс – важнейшее звено патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Т.Е. Променашева, Н.М. Козлова, Л.С. Колесниченко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2014. - № 5 (99). - С. 80-83.
14. Свинцова Т.А. Значение показателей иммунного ответа у больных с ВЭБ -инфекционным мононуклеозом в прогнозировании течения и эффективности противовирусной и иммунокорректирующей терапии / Т.А. Свинцова, Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, Г.А. Кравченко, В.В. Новиков // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013.- № 1. С. 7-14.
15. Тотолян Г.Г. Течение хронических заболеваний печени различной этиологии у больных, инфицированных вирусами простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ): автореф.дис. к.мед.наук/ Г.Г. Тотолян– М.:ВМедА, 2012. - 35 с.
16. Шарипова Е.В. Герпес – вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии – 2013 – Т. 5, № 2. 5-11 с.

Резюме

Белоглазов. В.А. *Современные клиничко-патогенетические аспекты диагностики и лечения хронической гепатобилиарной патологии у больных с перенесенной ВЭБ-инфекцией.*

В статье представлен систематизированный и обоснованный способ терапии больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне хронической персистирующей ВЭБ – инфекции. Установлено, что персистирующая ВЭБ – инфекция становится причиной вялотекущего лимфопролиферативного процесса в виде хронического тонзиллита с частыми обострениями и периодического субфебрилитета, а также причиной вялотекущего воспаления в виде стеатогепатита в паренхиме печени, что клинически сопровождается гепатомегалией с изменениями функциональных проб печени и развитием цитолитического синдрома.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ВЭБ – инфекция.

Summary

Beloglazov. V. A. *Modern clinical and pathogenetic aspects of diagnosis and treatment of chronic hepatobiliary pathology in patients with EBV infection.*

The article presents a systematic and reasonable method of treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of chronic persistent EBV infection. It is established that persistirunt EBV infection is getting the cause of indolent lymphoproliferative process in the form of chronic tonsillitis with frequent exacerbations and periodic low-grade fever and a cause of sluggish inflammation in steatohepatitis in liver parenchyma, which clinically is accompanied by hepatomegalia with changes in liver function tests and the development of cytolytic syndrome.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, EBV infection.

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

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ИНДЕКСЫ ПЕЧЕНИ И НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.Ю. Бибик, Д.А. Тильченко, М.В. Золотаревская, Д.С. Вайленко
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

На сегодняшний день алиментарное ожирение является одним из самых распространенных в мире хронических заболеваний, представляя собой важнейшую биомедицинскую проблему с которой ежедневно сталкиваются врачи практического здравоохранения [1,2]. Глобальная эпидемия ожирения стала серьезнейшим вызовом для системы здравоохранения, накладывающим дополнительное бремя на экономику многих стран мира. Количество лиц с различными степенями ожирения возрастает стремительными темпами, опережая все существующие в современном мире прогнозы.

По данным среднемировой статистики, от 40 до 70% населения Земли сегодня страдает от лишнего веса во всех его проявлениях, в том числе и тяжелыми формами ожирения, при развитии которых человек не в состоянии двигаться. Наиболее остро эта проблема стоит перед США, Исландией, Новой Зеландией и Грецией. Так, от легких форм ожирения страдает свыше 90% мужчин и 71-81% женщин, а также свыше 50% мальчиков и девочек школьного возраста. Во многих других странах ситуация похожая, хотя и не столь ярко выраженная. Так, доля в процентном отношении среди взрослого населения мужчин составляет 78-88%, женщин – 52-72%. Исключением на сегодняшний день являются две страны – Япония и Бруней, где процентное отношение и мужчин и женщин с избыточным весом к общему населению не превышает 50% [1,3].

Последние десятилетия повсеместная автоматизация в быту и на производстве способствовали гиподинамии значительной части населения планеты. Это, в свою очередь, вызвало дисбаланс расхода энергии, изменение течения ряда биохимических процессов и

увеличение массы тела человека. Алиментарное или пищевое ожирение является заболеванием обмена веществ, для которого характерны увеличение объема жировой ткани, прогрессирующее течение и высокая склонность к рецидивам. Большинство лиц с первичным ожирением и избыточным весом страдают не только от проявлений метаболического синдрома и ограничения подвижности; они имеют низкую самооценку, депрессию, эмоциональный дистресс и другие психологические проблемы, обусловленные предубеждением, дискриминацией и изоляцией, существующими по отношению к ним в обществе [4].

Бесконтрольное употребление высококалорийных продуктов с большим содержанием жиров, являющихся наиболее энергоемким продуктом (при сгорании 1 г жира высвобождается 9 ккал, а при сгорании 1г белка и 1г углеводов – 4 ккал) является пусковым механизмом возникновения алиментарного ожирения. Пища, богатая жирами, вкуснее обезжиренной и не требует длительного пережевывания. Кроме того, жиры менее растягивают желудок и усиливают перистальтику, приводя к медленному насыщению и, как следствие, к перееданию. Жиры среди всех нутриентов обладают наибольшей энергетической ценностью и труднее всего подвергаются расщеплению. Скорость липолиза алиментарного жира в организме человека неодинакова в разное время суток. Кроме того, избыточное потребление жирной пищи приводит к преобладанию грамотрицательных бактерий в микрофлоре кишечника, мембраны которых содержат липополисахариды, выступающие в роли эндотоксина. А хроническая эндотоксинемия способствует активации провоспалительных факторов, что может способствовать ожирению и инсулинорезистентности.

Кроме психического компонента, при ожирении значительные сдвиги наблюдаются в эндокринном статусе организма. Изменяется не только уровень секреции инсулина, гормона роста, адреналина и норадреналина, но и чувствительность тканей организма к этим гормонам. Что характерно, чувствительность к инсулину раньше снижается в мышечных клетках, чем в жировых, а к адреналину – наоборот. При этом развивается так называемый "метаболический синдром", который проявляется повышенным риском развития различных заболеваний. К этим заболеваниям относятся: сахарный диабет II типа, гипертоническая болезнь, атеросклероз

и его органные проявления, повышение риска злокачественных новообразований молочной железы, толстого кишечника, предстательной железы, эндометрия.

Поскольку жировая ткань играет важную роль в расщеплении женских половых гормонов эстрогенов, то ее избыточное развитие приводит к недостатку этих гормонов в организме женщины, что влечет за собой преждевременный климакс, нарушения менструального цикла, развитие волосяного покрова на лице, осложнения во время беременности и родов. Страдает опорно-двигательный аппарат с развитием остеохондроза, остеоартроза, искривлений позвоночника, деформаций суставов.

Немаловажную роль в механизмах возникновения ожирения имеет нарушение полноценного режима дня. Так, в настоящее время в силу различных причин длительность сна у более трети населения планеты составляет 5-6 часов при оптимальной 8-9 часов в сутки. Именно хроническая усталость, как и уменьшение физической активности с нарушением циркадных ритмов является одной из возможных причин избыточной массы тела и ожирения, приводящему к синдрому ночного апноэ.

В последнее десятилетие распространенность жировой болезни печени, по данным различных исследований, составляет 20-25% от общего числа населения, причем особенно резко у больных ожирением, сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом [4,5]. Имеются данные о важной роли в этиологии жировой болезни печени алиментарных факторов, таких как высокожировые рационы и потребление жиров с высоким содержанием насыщенных жирных кислот [7].

Значительный объем среди потребляемых растительных масел на сегодняшний день занимает пальмовое масло. Последнее получают из плодов африканской масличной пальмы, оно отличается от других растительных масел высоким содержанием насыщенных жирных кислот (НЖК). Главной НЖК пальмового масла является пальмитиновая кислота (40-50%). По рекомендациям ВОЗ, следует ограничивать объем потребления пальмового масла. Высокая доля насыщенных жирных кислот способствует увеличению в крови общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), развитию экзогенного синдрома резистентности к инсулину, ожирения и атеросклероза, тромбоза сосудов и заболеваний сердца [6,8]. Имеются данные, что при избытке в пище пальмового масла

гепатоциты ресинтезируют его до пальмитиновых триглицеридов, которые не способна гидролизировать гормонозависимая липаза, и как результат, они остаются в цитозоле гепатоцитов и формируют изменения, свойственные жировой болезни печени.

Пальмитиновая кислота обладает ПОЛ-токсичностью, что обуславливает снижение защитных свойств мембраны гепатоцитов с повреждением митохондрий, их апоптоз и некроз. Развитие окислительного стресса влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток печени, ведет к активации фиброгенеза, способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Однако способность пальмового масла оставаться в твердом состоянии при комнатной температуре и дешевизна способствует тому, что производители пищевых продуктов активно используют его как естественный заменитель растительных жиров. Тенденция к увеличению спроса на пальмовое масло приводит к тому, что последнее является основой для многих продуктов питания (тесто, вареники, сгущенное молоко, маргарин, майонез, кондитерские изделия, шоколадные конфеты, детские молочные смеси и т.д.). Увеличение массовой доли пальмового масла в ежедневном рационе современного человека может служить потенциальным этиологическим фактором алиментарного ожирения.

Несмотря на усилия ученых и врачей практического здравоохранения по изучению ожирения за последние десятилетия, механизмы нарастания избыточной жировой массы остаются до конца не ясными, что, возможно, и создает ту неудовлетворительную ситуацию, которая складывается сейчас в лечении, в том числе и фармакотерапии ожирения. Так, эффективность лечения ожирения на практике остается крайне низкой: в 95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела, а большинство пациентов возвращается к исходному весу в течение года.

Целью нашей работы было изучить органомерметрические показатели печени и надпочечных желез крыс половозрелого возраста при алиментарном ожирении, вызванном длительным нахождением на высокожировой диете.

Материалы и методы исследования

В моделируемом нами экспериментальном исследовании все жиры, за исключением содержащихся в стандартном комбикорме, были представлены недорогостоящим рафинированным

пальмовым маслом. В течение 6 недель крысы экспериментальной группы к обычному рациону питания получали добавку в виде пальмового масла в дозе 40 г/кг массы тела. Процент жиров в их пищевом рационе составил 50%. На протяжении этого времени один раз в неделю нами осуществлялось контрольное взвешивание животных с последующей оценкой динамики набора веса у крыс в различных возрастных группах.

По окончанию эксперимента проводили забой животных способом декапитации под эфирным наркозом. Учитывая наличие циркадных ритмов в надпочечных железах, забой крыс осуществляли в одно и то же время суток - в 10 часов. Крыс выводили из эксперимента на 35 день после завершения шестинедельного воздействия пальмового масла. После извлечения печени из брюшной полости измеряли ее массу с помощью торсионных весов, длину долей, ширину и толщину органа – с использованием штангенциркуля. Также из брюшной полости отпрепаровывали и забирали надпочечные железы, взвешивали лабораторных весах ВЛР-200 с точностью до 0,25 мг, измеряли длину, ширину, толщину с помощью штангенциркуля с точностью до 0,05 мм и определяли их объем по методике определения объема небольших биологических объектов. Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы «Statistica 10.0».

Полученные результаты и их обсуждение

При осмотре печени всех крыс с алиментарным ожирением 3-4 степени после приема пальмового масла визуально отмечались субкапсулярные очаги белого цвета рыхлой консистенции, содержимое которых при надавливании на орган выходило наружу в виде творожистой крошащейся массы. Возможно, это были жировые скопления в печеночной ткани. Для уточнения нашего предположения необходимо в последующем произвести изготовление гистологических препаратов печени и исследовать срезы микроскопически.

Масса печени интактных половозрелых крыс в конце эксперимента составляла 8,5 г, что представлено в таблице 1. После длительного избыточного потребления пальмового масла в течение 6 недель у животных отмечалось статистически достоверное увеличение данного показателя на 25,5% (до 10,7 г). Также, на 27,8% возрастала толщина печени экспериментальных крыс.

Относительно длины долей органа животных с алиментарным

ожирением, то мы получили следующие результаты: наблюдалось увеличение данного показателя в сравнении с интактными крысами от 2,7% (правая внутренняя доля) до 53,5% (хвостатая доля). Ширина долей печени при употреблении пальмового масла также возрастала: от 4,8% (левая внутренняя доля) до 30,6% (левая боковая доля).

Таблица 1

Органометрические показатели печени белых крыс половозрелого возраста после длительного избыточного потребления пальмового масла ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели печени		Контрольная группа	Экспериментальная группа
Масса (г)		8,51 $\pm$ 0,37	10,67 $\pm$ 0,54*
Длина долей (см)	Левая боковая	3,67 $\pm$ 0,08	4,13 $\pm$ 0,18*
	Левая внутренняя	2,23 $\pm$ 0,09	2,45 $\pm$ 0,15
	Правая боковая	2,74 $\pm$ 0,15	3,07 $\pm$ 0,25
	Правая внутренняя	2,27 $\pm$ 0,13	2,33 $\pm$ 0,21
	Хвостатая	1,52 $\pm$ 0,11	2,33 $\pm$ 0,27*
	Добавочная	1,75 $\pm$ 0,08	2,02 $\pm$ 0,12
Ширина долей (см)	Левая боковая	2,08 $\pm$ 0,14	2,72 $\pm$ 0,18*
	Левая внутренняя	1,28 $\pm$ 0,08	1,34 $\pm$ 0,02
	Правая боковая	2,37 $\pm$ 0,17	2,57 $\pm$ 0,17
	Правая внутренняя	1,73 $\pm$ 0,09	2,22 $\pm$ 0,15*
	Хвостатая	0,95 $\pm$ 0,07	1,05 $\pm$ 0,14
	Добавочная	0,93 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,08
Толщина (см)		0,61 $\pm$ 0,04	0,77 $\pm$ 0,08

Примечание: в табл. 1-2 * - статистически значимые различия с показателями интактной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Органометрические показатели надпочечных желез белых крыс половозрелого возраста после длительного избыточного потребления пальмового масла ($M \pm m$, $n=6$)

Индексы	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Масса (мг)	52,70 $\pm$ 0,54	64,20 $\pm$ 1,71*
Длина (мм)	5,88 $\pm$ 0,12	6,27 $\pm$ 0,13
Ширина (мм)	4,27 $\pm$ 0,16	4,49 $\pm$ 0,16
Толщина (мм)	5,34 $\pm$ 0,18	5,94 $\pm$ 0,08*

В таблице 2 представлены полученные данные, касающиеся органомертрических показателей надпочечных желез крыс с алиментарным ожирением, развившимся после длительного избыточного потребления пальмового масла. Так, масса органа достоверно превышает значения, зарегистрированные у крыс интактной группы. Параллельно с последней возрастает длина (на 6,03%), ширина (на 5,15%) и толщина (на 11,24%) надпочечных желез крыс экспериментальной группы.

Таким образом, при алиментарном ожирении 3-4 степени у половозрелых крыс, развившемся после длительного избыточного потребления пальмового масла, наблюдалось развитие гепатомегалии (значительно увеличивались все органомертрические показатели печени), что является признаками развития неалкогольной жировой болезни печени. Кроме того, моделируемая нами высокожировая диета приводит к увеличению органомертрических показателей надпочечниковых желез половозрелых крыс, что может отразиться на изменении выполняемой ими эндокринной функции.

Литература

1. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения / Под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. Копенгаген: ВОЗ, 2009.- 392 с.
2. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. - 2011. - № - С. 5-19.
3. Самородская, И.В. Актуальные вопросы классификации ожирения / И.В. Самородская, Е.В. Болотова, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т.14. - С. 103-110.
4. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта / Д.И. Трухан // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. - № 1. - С. 3-9.
5. Успенский, Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум / Ю.П. Успенский, Е.В. Балуква // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. - 2009. - № 1. - С. 41-45.
6. Aleixandre de Artinano A. Experimental rat models to study the metabolic syndrome / Aleixandre de Artinano A., Miguel Castro M. // Br. J. Nutr. - 2009. - Vol.102, № 9. - P. 1246-1253.
7. Effects of palm and sunflower oils on serum cholesterol and fatty liver in rats / R.E.Go [et al.] // J. Med. Food. - 2015. - Vol.18(3). - P.363-369.
8. Friedman J.M. Leptin and the regulation of body weight / J.M. Friedman // Kero. J. Med. - 2011. - Vol. 60, № 1. - P. 1-9.

Резюме

Бибик Е.Ю., Тильченко Д.А., Золотаревская М.В., Вайленко Д.С. *Влияние длительного избыточного потребления пальмового масла на органомертрические индексы печени и надпочечных желез в эксперименте.*

Целью нашего исследования было изучение органомертрических показателей печени и надпочечных желез половозрелых крыс половозрелого возраста, которые на протяжении 6 недель употребляли в пищу пальмовое масло в дозе 40 г/кг, что привело к возникновению алиментарного ожирения III-IV степени. Установлено развитие гепатомегалии - значительно увеличивались масса и все органомертрические показатели печени. Кроме того высокожировая диета приводит к увеличению массы и органомертрических показателей надпочечниковых желез половозрелых крыс, что может отразиться на изменении выполняемой ими эндокринной функции.

Ключевые слова: пальмовое масло, печень, надпочечники, крысы.

Summary

Bibik E.Yu., Tilchenko D.A., Zolotarevskaya M.V., Vaylenko D.S. *The effect of prolonged excessive consumption of palm oil on the organometric indices of the liver and adrenal glands in the experiment.*

The purpose of our investigation was to study the organometric parameters of the liver and adrenal glands of mature sexually mature rats, which for 6 weeks consumed palm oil at a dose of 40 g / kg, which led to the emergence of alimentary obesity III-IV degree. Established the development of hepatomegaly - significantly increased the mass and all the liver's organometric parameters. In addition, the high fat diet leads to an increase in the weight and the organometric parameters of the adrenal glands of sexually mature rats, which may affect the endocrine function performed by them.

Key words: palm oil, liver, adrenals, rats.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.И. Лузин

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛИПИД-КОРРИГИРУЮЩИЕ
ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ
АТОРВАСТАТИНА И ЭЗЕТИМИБА У ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ
ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА****А.М.Одуд, В.И.Торопчин, Е.В.Сонина***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Несмотря на эффективность применения статинов в борьбе с гиперхолестеринемией у многих пациентов сохраняется постоянство остаточного сердечно-сосудистого риска. При этом только у 57% пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний удается достигнуть целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [1]. Из анализа данных EUROASPIRE II среди 15 европейских стран процент пациентов, получавших гиполипидемическую лекарственную терапию по назначению для коррекции дислипидемий, колебался между 31 и 70% (в среднем 51%). Кроме того, что статинами лечится низкий процент пациентов, в этой группе наблюдаемых в европейских странах удается достигнуть целевых значений общего холестерина (ОХ <5 ммоль/л) только в 51% случаев [2]. В 2005 году были опубликованы результаты ретроспективных данных, касающихся более 58000 европейских пациентов, получавших статины, которые вновь продемонстрировали, что достижение целевых значений холестерина ЛПНП по-прежнему остается на неудовлетворительном уровне [3]. Возможное объяснение полученным результатам может быть связано с «правилом шести». Для большинства пациентов с ИБС монотерапии статинами вполне достаточно для достижения целевых уровней ХС. При этом необходимо помнить, что назначение стартовой дозы любого статина снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 30–35 % [4]. Каждое последующее удвоение дозы статина приводит в среднем к снижению холестерина ЛПНП на 6%. Поэтому в некоторых случаях даже применение максимальных доз статинов не обеспечивает достижения целевых значений ЛПНП. Кроме того,

если уровень холестерина ЛПНП в исходном состоянии высокий ($\geq 4,6$ ммоль / л), некоторые статины в максимальной дозе не могут поддерживать значение холестерина в пределах целевых показателей, рекомендованных руководящими принципами [5]. Механизм действия статинов основан на торможении синтеза эндогенного холестерина путем ингибирования фермента ГМГ-КоА-редуктазы [6]. В настоящее время статины являются обязательным компонентом стратегии борьбы с сердечно-сосудистыми осложнениями. Эффективность этого класса препаратов бесспорна, прежде всего, во вторичной профилактике у пациентов с ИБС и у лиц с ее эквивалентами (сахарный диабет 2-го типа, заболевания периферических артерий) [7]. В случаях, когда монотерапия не обеспечивает достижения целевых уровней холестерина ЛПНП, целесообразно комбинированное использование липидоснижающих средств, то есть применение двух или более препаратов с разным механизмом действия. В этом плане перспективным направлением в коррекции гиперхолестеринемии является комбинация статинов с препаратом, который селективно ингибирует поглощение холестерина в кишечнике, что активирует рецепторы, участвующие в поглощении холестерина из крови. Указанный эффект присущ эзетимибу [8]. Последний тормозит поглощение билиарного и пищевого холестерина в тонком кишечнике за счет избирательного ингибирования активности энтероцитарного белка, переносящего холестерин, Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) [9]. Препарат не влияет на интестинальную абсорбцию триглицеридов и жирорастворимых витаминов. Эзетимиб при попадании в организм связывается с глюкуроновой кислотой и образует метаболит, более активный в ингибировании абсорбции холестерина. Исследования с помощью эзетимиба в виде монотерапии или в дополнение к статинам продемонстрировали хороший профиль переносимости: иногда небольшое увеличение аланинаминотрансферазы ($ALT \geq 3$ раза, чем нормальные пределы) обнаруживается при назначении эзетимиба в сочетании со статинами. Это, как правило, бессимптомное обратимое событие. В то же время, не было обнаружено повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) при использовании эзетимиба или его совместного назначения со статинами [10].

Одним из существенных недостатков современной статино-терапии, как было указано выше, является ограничение возмож-

ности достижения целевых уровней холестерина ЛПНП, что обусловлено определенными рамками эффективности гипохолестеринемической активности статинов. Особое значение воздействие на гиперхолестеринемию, как один из определяющих факторов риска кардиоваскулярных событий, приобретает у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому дополнительные механизмы влияния и возможности эзетимиба уменьшать уровень холестерина ЛПНП существенно расширяют рамки липид-корректирующей терапии и, соответственно, повышают эффективность воздействия на риск развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных осложнений. Комбинация эзетимиба и статина ингибирует как синтез холестерина, так и абсорбцию холестерина в кишечнике, что приводит примерно к дополнительному 10-20% -ному снижению ЛПНП по сравнению с самим статином [11]. К настоящему времени накоплен значительный опыт в комбинированном подходе к коррекции дислипидемий. Так, в исследовании EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness) совместное введение эзетимиба и статинов снижало уровень холестерина ЛПНП на 25,8% больше, чем при терапии только статинами [12]. Комбинация эзетимиба 10 мг / сут с начальной дозой статина приводит к такому же снижению уровня холестерина ЛПНП, как при назначении только тройной дозы статина. Это означает дозу, в восемь раз превышающую начальную. Данная ассоциация может расширить предел снижения содержания холестерина, связанный с «правилом шести», уменьшая уровень холестерина ЛПНП аналогично максимальной рекомендуемой дозе статинов, но с меньшими побочными эффектами [13]. В ряде работ изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии эзетимиба-статина по сравнению с монотерапией статинами с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом и / или сахарным диабетом на фоне гиперлипидемии [14]. В этом исследовании было показано, что у пациентов с высоким риском острого коронарного синдрома комбинированная терапия эзетимибом и статином снижала риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией статинами. Но риск смерти был одинаковым в обеих группах лечения. Определенные перспективы были продемонстрированы в ходе совместного назначения статинов с эзетимибом у больных с острым

коронарным синдромом на фоне множественных сопутствующих заболеваний: установлен более низкий риск повторной госпитализации с острым коронарным синдромом и реваскуляризации, чем у пациентов, получавших только статины, в течение 6-летнего наблюдения [15]. В последнее время появилась информация о том, что комбинированная липидоснижающая терапия на основе эзетимиба и статинов более выгодна и с экономической точки зрения по сравнению с монотерапией статинами в определенных клинических ситуациях: для вторичной профилактики ИБС и инсульта и для первичной профилактики этих состояний у пациентов с уровнем ЛПНП ≥ 100 мг/дл, а так же у пациентов с сахарным диабетом [16].

Целью работы явилось изучение эффективности и безопасности использования фиксированной комбинации статина и эзетимиба (статези) в коррекции дислипидемии у больных очень высокого кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы исследования

Обследованы 14 мужчин с различными формами ИБС (постинфарктным кардиосклерозом – 5 больных, стабильной стенокардией напряжения II и III ФК – 9 человек), что позволяет отнести данных больных к категории очень высокого кардиоваскулярного риска. Возраст обследованных от 53 до 70 лет (средний возраст – $58,2 \pm 4,5$ года). Все пациенты перед включением в исследование получали стандартную для этого заболевания терапию, обязательно включающую прием статинов на протяжении последних 3 месяцев (10 человек принимали по 20 мг аторвастатина, а 4 пациента использовали розувастатин в дозе 10 мг). На фоне применения указанных дозировок статинов целевые уровни холестерина ЛПНП не были достигнуты. С целью оптимизации гиполипидемической терапии мы пошли путем назначения фиксированной комбинации липид-корректирующих препаратов с различными механизмами действия, вместо увеличения дозы статинов, т.к. последний подход к лечению может привести к появлению побочных эффектов статинотерапии. В качестве препарата был выбран Статези (производитель Mili Healthcare Ltd, Великобритания), содержащий 10 мг аторвастатина и 10 мг эзетимиба. Высокая гиполипидемическая активность Статези связана с двойным механизмом действия составляющих компонентов: аторвастатин тормозит синтез эндогенного холестерина, а эзетимиб ингибирует абсорбцию холестерина в кишечнике.

Определяли уровни общего холестерина (ОбщХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови с помощью биохимического анализатора "COBAS INTEGRA 400 Plus". Больные обследовались 2 раза: до начала терапии и через 4 недели лечения. Всем пациентам рекомендовали придерживаться стандартной гипохолестериновой диеты. Статези 10/10 назначали в любой период дня, независимо от приема пищи, по 1 таблетке один раз в сутки ежедневно.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью стандартного пакета анализа данных Microsoft Excel. Вероятность различий показателей оценивали с применением t-критерия Стьюдента для парных величин. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Динамика исследуемых показателей под влиянием терапии фиксированной комбинацией аторвастатина и эзетимиба (Статези) представлена в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и печеночных ферментов у больных очень высокого кардиоваскулярного риска в процессе лечения Статези ($M \pm m$; $n=14$)

Показатель	До назначения Статези	Через 4 недели лечения Статези
ОбщХС, ммоль/л	6,50 $\pm$ 0,19	4,70 $\pm$ 0,19*
ТГ, ммоль/л	2,43 $\pm$ 0,28	2,28 $\pm$ 0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,24 $\pm$ 0,04	1,31 $\pm$ 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,20 $\pm$ 0,11	2,72 $\pm$ 0,13*
АЛТ, МЕ/л	29,8 $\pm$ 1,9	32,7 $\pm$ 1,8
АСТ, МЕ/л	26,6 $\pm$ 1,6	32,7 $\pm$ 1,3
ЩФ, Ед/л	62,2 $\pm$ 5,6	69,4 $\pm$ 7,1

Примечание: * - различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости $p < 0,05$.

Под влиянием терапии фиксированной комбинацией аторвастатина и эзетимиба через 4 недели содержание ОбщХС в среднем по группе достоверно снизилось на 28 %, ХС ЛПНП – на 35

% (см. таблицу). Целевые уровни ОХС < 4 ммоль/л и ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л в группе исследуемых были достигнуты у 3 (21 %) больных, а у 4 (28 %) пациентов отмечено снижение указанных показателей липидного профиля на 50 % по сравнению с исходными, что отвечает требованиям гиполипидемической терапии при невозможности достичь целевых значений. Таким образом, у 49 % обследованных лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне применения фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба (Статези) отмечено снижение ХС ЛПНП до уровня, предусмотренного современными рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий [17]. В ходе наблюдения практически не изменился уровень ТГ (недостовверное снижение на 6%). Показатели ХС ЛПВП имели тенденцию к росту (на 5%), хотя указанные сдвиги не были достоверными. По данным литературы динамика последнего маркера липидного обмена (ХС ЛПВП) в ходе лечения фиксированной комбинацией эзетимиба и аторвастатина весьма противоречива: от достоверного повышения этого показателя на 2,7% [18] до его снижения на 19% [19]. Поэтому влияние терапии указанной комбинацией препаратов на уровень ХС ЛПВП требует дальнейшего изучения. При анализе динамики печёночных ферментов отмечено незначительное повышение средних уровней АЛТ и АСТ в конце наблюдения, носившее недостаточный характер. При этом значимого (более 3-х раз выше верхней границы нормы) повышения уровней указанных ферментов на протяжении всего периода наблюдения не было зарегистрировано ни у одного пациента. Уровни ЩФ через 4 недели применения Статези незначительно возросли ($p > 0,05$) в пределах нормальных величин данного показателя. Не наблюдались ни в одном случае такие нежелательные клинические симптомы, как мышечная слабость, миалгия, диспептические нарушения.

Выводы

1. Перевод пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с монотерапии статинами на приём фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба (Статези 10/10) приводит к дополнительным липид-корректирующим эффектам: достижению целевых уровней либо снижению на 50% и более ОбщХС и ХС ЛПНП у 49% больных, что уменьшает остаточный риск возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов данной категории.

2. Использование Статези в течение 4-х недель не сопровождается развитием гепатотоксических эффектов, либо других клинически значимых побочных действий, потребовавших коррекции дозы, либо отмены препарата.

3. Влияние совместного назначения аторвастатина и эзетимиба на все компоненты липидного профиля нуждается в дальнейшем исследовании.

Литература

1. Davidson M.H. The results of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Project using the new electronic technology (NEPTUNE) II study and the implications for treatment in line with the recent recommendations of the NCEP Group / M.H. Davidson, K.K. Maki, T.A. Pierson // *Am. J. Cardiol.* - 2005. - Vol.96. - P. 556-563.

2. The EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and management of risk factors and use of drug therapy in patients with coronary heart disease from 15 countries// *Eur. Heart J.* - 2001. - Vol. 22. - P. 554-572.

3. Lipid-modifying therapy and the achievement of cholesterol goals in Europe: the return on the costs achieved for the study of lipid therapy (REALITY) / [Van Hanse E., Laforest L., Alemao E., et al.] // *Curr. Med. Res. Opinion.* - 2005. - Vol.21. - P. 1389-1399.

4. Толпыгина С.Н. Преимущества и проблемы комбинированной гиполлипидемической терапии / С.Н. Толпыгина // *Рос. мед. вести.* - 2010. - Т. XV, - № 3. - С. 79-92.

5. Leitersdorf E. Inhibition of cholesterol absorption: filling the unmet need for lipid control / E. Leitersdorf// *Eur. Heart J. Suppl.* - 2001. - Vol. 3.(suppl E). - P.17-23.

6. The combination of Ezetimibe and Statin: a new treatment for hypercholesterolemia / [Nodari S., Rocca P., Saporetti A., et al.] // *Heart Int.* - 2007. - Vol.3(1). - P. 12.

7. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al. (2011) ESC/EAS// *Eur. Heart. J.* - 2011. - Vol. 32 (14). - P. 1769-1818.

8. Shepard J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia / J. Shepard// *Eur. Heart J. Suppl.* - 2001. - Vol.3 (suppl E). - P. 2-5.

9. The purpose of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1-L1) / [Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G., et al.] // *Pro Natl Acad Sci USA.* - 2005. - Vol.102. - P. 8132-8137.

10. Ezetimibe Study Group The efficacy and safety of ezetimibe, together with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-

blind, placebo-controlled trial / [Goldberg A.C., Sapre A., Liu J., et al.] // Mayo Clin Proc. - 2004. - Vol. 79. - P. 620-629.

11. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review / [Gudzone K. A., Monroe A. K., Sharma R., et al.] // Annals of Internal Medicine. - 2014. - Vol. 160(7). - P. 468-476.

12. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial / [Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E., et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2005. - Vol. 80. - P. 587-595.

13. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice / [Mikhailidis D.P., Wierzbicki A.S., Daskalopoulou S.S., et al.] // Curr. Med. Res. Opin. - 2005. - Vol. 21. - P. 959-969.

14. Ezetimibe-Statin Combination Therapy / [Nüßbaumer B., Glechner A., Kaminiski-Hartenthaler A. et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. - 2016. - Vol. 113(26). - P. 445-453.

15. Effectiveness of a combination of ezetimibe and statins in patients with acute coronary syndrome and multiple comorbidities: A 6-year population-based cohort study / [Lin Wu F.L., Wang J., Ho W., et al.] // Int J Cardiol. - 2017. - Vol. 233. - P. 43-51.

16. Davies G.M. Economic evaluation of ezetimibe treatment in combination with statin therapy in the United States [Электронный ресурс] / [Davies G.M., Vyas A., Baxter C.A.] // Journal of Medical Economics. - 2017. - Vol. 20 (7). - P. 723-731. - Режим доступа к журн.: <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1320559>.

17. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al. (2016) ESC/EAS // Eur. Heart. J. - 2016. - Vol. 32 (14). - P. 1769-1818.

18. A communitybased, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. / [Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E. et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2005. - Vol. 80 (5). - P. 587-595.

19. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness / [Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. et al.] // New Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 361 (22). - P. 2113-2122.

Резюме

Одуд А.М., Торопчин В.И., Сони́на Е.В. Дополнительные липид-корректирующие эффекты фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба у пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска.

Хиперхолестеринемия является одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых событий. Для коррекции липидного профиля наиболее

эффективной и назначаемой группой препаратов являются статины. Но последние не всегда могут решить главную задачу: достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и общего холестерина (ОбщХС). В работе показана возможность дополнительных липидоснижающих эффектов при назначении комбинированной липид-корректирующей терапии. Перевод пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска с монотерапии статинами на приём фиксированной комбинации аторвастатина и эзетимиба (Статези 10/10) приводит к снижению ХС ЛПНП и ОбщХС до уровня, предусмотренного современными рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий у 49% больных, что снижает остаточный риск возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов данной категории. Использование указанной комбинации лекарственных препаратов в течение 4-х недель не сопровождалось развитием гепатотоксических эффектов, либо других клинически значимых побочных воздействий, потребовавших коррекции дозы, либо отмены препарата. Влияние совместного назначения аторвастатина и эзетимиба на все компоненты липидного профиля нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: очень высокий кардиоваскулярный риск, комбинированная липидоснижающая терапия, статины, эзетимиб.

Summary

Odud A.M., Toropchin V.I., Sonina E.V. *Additional lipid-correcting effects of a fixed combination of atorvastatin and ezetimibe in patients with very high cardiovascular risk.*

Hypercholesterolemia is one of the main risk factors for cardiovascular events. The most effective and prescribed group of drugs are statins for the correction of the lipid profile. But the latter can not always solve the main problem: achievement of target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLCh) and total cholesterol (TotCh). The possibility of additional lipid-lowering effects in the appointment of combined lipid-correcting therapy has been demonstrated. The transfer of patients with very high cardiovascular risk from statin monotherapy to the use of a fixed combination of atorvastatin and ezetimibe (Statezi 10/10) leads to a reduction in LDLCh and TotCh to the level prescribed by modern recommendations for the diagnosis, prevention and treatment of dyslipidemia in 49% of patients. This reduces the residual risk of cardiovascular events in this category patients. Use of this combination of drugs for 4 weeks was not accompanied by the development of hepatotoxic effects, or other clinically significant side effects requiring dose adjustment, or drug withdrawal. The effect of the simultaneous administration of atorvastatin and ezetimibe on all components of the lipid profile needs further investigation.

Key words: very high cardiovascular risk, combined lipid-lowering therapy, statins, ezetimibe.

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

**ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С
НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВСЛЕДСТВИЕ
ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА****А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Последняя четверть столетия характеризуется пристальным вниманием медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), имеющей уже не только медицинский характер, но и социальный, что обусловлено, прежде всего, четко выраженной тенденцией к увеличению количества пациентов с данной патологией. Для жителей экологически неблагоприятного, крупного промышленного региона Донбасса, ситуация усложняется тем, что воздействие ксенобиотиков, пестицидов на здоровье взрослого населения способствует увеличению частоты заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря [4, 12]. Более того, в условиях экологически неблагоприятных регионов усиливается вероятность возникновения вторичных иммунодефицитных состояний [9, 10], что становится причиной возникновения у жителей Донбасса инфекционного мононуклеоза (ИМ). Имеются предположения, что нарушения иммунитета, которые характерны для НАСГ и ИМ, коррелируют со сдвигами микрогемодинамики, уменьшая объем перфузии артериальной кровью печени, и тем самым играют немалую роль в прогрессировании хронических поражений ее паренхимы [6, 11, 12].

Единого мнения по поводу неотъемлемости гепатопротекторов в терапии НАСГ нет. Ряд источников указывают, что гепатопротективные средства являются препаратами первой линии, другие – не придают им столь большого значения [5, 8]. Гепатопротектор фосфоглив содержит два активно действующих

вещества: фосфатидилхолин (ФХ) и гдицирризиновую кислоту (ГЛК). Такое удачное сочетание позволило фосфогливу хорошо зарекомендовать себя в качестве высокоэффективного гепатопротектора с противовирусной активностью [1]. Мы полагаем, что область применения фосфоглива может быть расширена. Именно поэтому мы сочли перспективным проанализировать влияние гепатопротектора фосфоглива в сочетании с индуктором эндогенного интерферона - циклофероном, часто используемым для лечения ИМ, на состояние микроциркуляторного русла (МЦР) у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Цель нашего исследования - оценить эффективность применения комбинации препаратов фосфоглив и циклоферон на состояние функциональных и морфологических показателей микроциркуляции у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением было 78 больных с диагнозом НАСГ вследствие перенесенного ИМ. Возраст обследованных пациентов составлял от 19 до 46 лет, из них было 36 мужчин (46,2%) и 42 женщины (53,8%). Все больные были разделены на две группы: основную, состоящую из 40 человек и группу сопоставления, состоящую из 38 человек. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу, длительности течения и частоте обострений НАСГ.

Диагноз НАСГ был верифицирован на основании данных анамнеза *morbi et vitae*, клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Общепринятые рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, изучение содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели в крови: уровень общего билирубина и его фракций, активность сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержание холестерина и альбумина, активность экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамаглутамилтраспептидазы (ГГТП), показатель тимоловой пробы. Для проведения УЗИ печени использовали цифровую диагностическую систему SonoScape SSI 8000 (датчики – С362 2-6 МГц; L743 5-15 МГц; 6V3 3-11 МГц; 2P1 1-4.4 МГц), с помощью чего выявляли диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость сосудистого рисунка [4]. Для исключения вирусного поражения

печени было проведено исследование сыворотки крови на маркеры вирусных гепатитов (ВГ) – ВГВ, ВГС и ВГД с помощью ИФА метода. 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.

Диагноз ИМ в свое время 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 [7]. 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 3, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ 6.

Все обследованные получали общепринятое лечение. Терапия включала диетическое питание - стол №5, 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» [5]. Больные основной группы дополнительно получали гепатопротектор фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении первых 2-х недель, а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30-40 дней, а также циклоферон 12,5 % по 2 мл в/м 1 раз в день на протяжении 5 дней, далее по 2 мл в/м через день (всего на курс лечения 10-12 инъекций), при необходимости пациентов переводили на таблетированные формы. Пациенты группы сопоставления получали только общепринятое лечение, где в качестве гепатопротекторов использовались растительные (карсил или силибор).

В качестве основного метода изучения состояния МЦР у обследованных больных использовали целевую лампу универсальную ШЛ-2М, предназначенную для визуальной биомикроскопии бульбарной конъюнктивы (ББК), а также проводили морфометрию капилляров ногтевого ложа с использованием капиллярос-

копа М-60 А [2]. Мы анализировали ход и калибр микрососудов, наличие сосудистых аневризм и клубочков, скорость и характер кровотока в МЦР, число функционирующих капилляров и состояние внесосудистых зон. Для количественного анализа выражения морфологических изменений со стороны МЦР рассчитывали индексы сосудистых (KI1), внутрисосудистых (KI2), внесосудистых (периваскулярных) (KI3) нарушений [2, 12], и общий (интегральный) конъюнктивный индекс (KI общ.) по формуле: $KI_{общ.} = KI1 + KI2 + KI3$. 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 результаты и их обсуждение

До начала лечения большинство обследованных больных (73 чел., 93,6%) с НАСГ вследствие перенесенного ИМ предъявляли жалобы на периодическую общую слабость, повышенную утомляемость, которая зачастую не исчезала после отдыха. Характерным (у 79,5%) было также снижение аппетита, периодически возникающее чувство «тяжести» в правом подреберье (69,2%), горечь или металлический привкус во рту (78,2%). У 18 больных (23,1%) имел место нередко возникающий субфебрилитет, преимущественно в вечернее время. При объективном обследовании мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 43 пациентов (55,1%), у 69 чел. (88,4%) - наличие голубизны склер (признак Високовича), у 36 больных (46,2%) 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 вследствие перенесенного ИМ.

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 29,5-36,5 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 пациен-

тов. 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 или нестойкой ремиссии НАСГ. При УЗИ печени у большинства пациентов (92,3%) выявляли диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием небольшого количества мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала, что является характерным для сонографической картины НАСГ. Неинвазивную диагностику проводили на аппарате «FibroScan», где в большинстве случаев выявляли умеренную стадию фиброза от F1 (54 чел., 69,2%) до F2 (24 чел., 30,8%).

Анализ полученных данных относительно морфологических и функциональных показателей МЦР продемонстрировал, что до начала лечебных мероприятий у пациентов были обнаружены одностипные нарушения микрогемодикуляции. В патологический процесс были вовлечены все отделы МЦР – сосудистый, внутрисосудистый и паравазальный. При исследовании методом ББК был установлен генерализованный спазм артериол, дилатация венул с неравномерностью их калибра, существенное снижение общего количества функционирующих капилляров с образованием достаточно обширных аваскулярных зон. Также были обнаружены четко выраженные внутрисосудистые нарушения, а именно: замедление кровотока в венулах, порой вплоть до развития стаза, на фоне сладж-синдрома II-III степени. 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. Внесосудистые нарушения в МЦР проявлялись периваскулярным отеком, а также наличием микрогеморрагий и пигментных пятен (от темно-бурых до желто-коричневых), что указывало на длительно существующие расстройства. При морфометрии капилляров ногтевого ложа у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ мы отмечали бледность и мутность фона, недостаточную видимость капиллярных петель вследствие перикапиллярного отека. 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.

При изучении конъюнктивных индексов у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ, изученные КИ были достоверно выше нормы (табл.1). Из таблицы видно, что до начала проведения лечебных мероприятий показатель КИ1 у обследованных пациентов основной группы существенно превышал норму, в среднем - в 3,4 раза ($P<0,001$). Одновременно был существенно увеличен КИ2 – в среднем в 2,6 раза ($P<0,01$), что указывает на внутрисосудистые нарушения. Коэффициент КИ3 до начала лечения был существенно повышенным - в 8,5 раз ($P<0,001$) относительно нормы. В конце концов, интегральный показатель – КИобщ., был выше нормы до начала лечебных мероприятий в 3,4 раза ($P<0,001$). Относительно группы сопоставления: показатель КИ1 превышал значения нормы в 3,3 раза ($P<0,001$); КИ2 – аналогично почти в 2,6 раза ($P<0,01$); коэффициент КИ3 – в 9,5 раз ($P<0,001$). Интегральный показатель – КИ общ. у больных группы сопоставления также был выше нормы в 3,4 раза ($P<0,001$). Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных расстройств в системе МЦР как морфологического, так и функционального характера.

Таблица 1

Конъюнктивные индексы у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ до проведения лечения ($M\pm m$)

Конъюнктивные индексы	Норма	Период обследования		Р
		основная группа (n=40)	группа сопоставления (n=38)	
КИ1	2,4 $\pm$ 0,12	8,1 $\pm$ 0,04***	7,9 $\pm$ 0,02***	P>0,1
КИ2	1,4 $\pm$ 0,05	3,7 $\pm$ 0,1**	3,6 $\pm$ 0,12**	P>0,1
КИ3	0,2 $\pm$ 0,01	1,7 $\pm$ 0,02***	1,9 $\pm$ 0,04***	P>0,1
КИобщ.	4,0 $\pm$ 0,2	13,5 $\pm$ 0,2***	13,4 $\pm$ 0,2***	P>0,1

Примечание: в табл. 1-2 достоверность разницы относительно нормы * - при $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$; столбец Р – достоверность разницы между показателями основной группы и группы сопоставления.

Повторное исследование состояния МЦР, после завершения курса лечения, позволило установить, что у пациентов основной группы за указанные сроки была отмечена практически полная нормализация сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых индексов, и как следствие – нормализация конъюнктивного индекса, в то время как у больных группы сопоставления, получавших общепринятое ле-

чение, наблюдалась лишь тенденция к улучшению изученных показателей, причем их данные существенно отличались от аналогичных показателей нормы и основной группы. Если подробно рассмотреть показатели МЦР после лечения у больных группы сопоставления, то они, существенно превышая норму и аналогичные показатели основной группы, выглядели следующим образом: KI1 был выше нормы в 1,6 раза, KI2 - в 1,8 раз, KI3 – практически в 5 раз, и наконец, интегральный индекс KI общ. у больных данной группы превышал в среднем в 1,85 раза соответствующий показатель нормы ($P<0,001$).

Таблица 2

Конъюнктивальные индексы у больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ после проведения лечения ($M\pm m$)

Конъюнктивальные индексы	Норма	Период обследования		Р
		основная группа (n=40)	группа сопоставления (n=38)	
KI1	2,4±0,12	2,6±0,02	3,8±0,04***	P<0,05
KI2	1,4±0,05	1,7±0,03	2,6±0,02**	P<0,05
KI3	0,2±0,01	0,4±0,5	0,98±0,3***	P<0,05
KIобщ.	4,0±0,2	4,7±0,5	7,4±0,4***	P<0,05

Кроме того, при проведении ББК было установлено, что в ходе лечения основной группы больных, получавших комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон, имело место исчезновение аваскулярных зон и стаза крови, ускорение кровотока, ликвидация сладж-синдрома в артериолах и капиллярах. Аналогичная тенденция выявлена и при морфометрии капилляров: у больных основной группы исчезла бледность и мутность фона, наглядно увеличилось число функционирующих капиллярных петель, нормализовалась форма капилляров и их калибр, ускорился кровоток. При морфометрии капилляров пациентов группы сопоставления заметно сохранялся мутный и бледный капилляроскопический фон, сохранялось число нефункционирующих капилляров, их плохая видимость из-за наличия перикапиллярного отека.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комбинации препаратов в виде гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона на состояние МЦР и микрогемодинамики у больных с данной коморбидной патологией. Доказано, что использование данной

комбинации препаратов способствует восстановлению морфологических и функциональных показателей МЦР и улучшению микрогемоциркуляции. Исходя из этого, можно рекомендовать использование комбинации препаратов в виде фосфоглива и циклоферона в комплексе лечения больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ.

Выводы

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

2. До проведения лечения у всех больных в обеих группах наблюдались однотипные изменения конъюнктивальных индексов в виде значительного превышения их нормальных значений.

3. Включение комбинации препаратов в виде фосфоглива и циклоферона в комплекс лечения больных с НАСГ на фоне перенесенного ИМ способствует практически полной нормализации изученных конъюнктивальных индексов, а именно снижению КІ1, КІ2, КІ3, и как следствие – КІ общ. При проведении только общепринятого лечения также отмечается тенденция к уменьшению сосудистых, вне – и внутрисосудистых индексов, однако существенно менее выраженная, поэтому на момент завершения основного курса лечения большинство проанализированных показателей остается повышенным относительно нормы. Таким образом, применение общепринятой терапии не обеспечивает полной нормализации показателей микроциркуляции.

4. Включение комбинации препаратов, состоящей из гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона, способствует ликвидации морфологических и функциональных нарушений со стороны МЦР, а также улучшению микрогемоциркуляции у больных с данной коморбидной патологией.

Литература

1. Артюшкова Е.Б. Эндотелиопротективные эффекты препаратов фосфоглив при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота / Е.Б. Артюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. - № 4. – С. 67-73.
2. Бойко В.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.

3. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. - М.: МЕДпресс-информ, 2016.- 623 с.
4. Вопросы гепатологии: учебное пособие / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов. - СПб.: изд-во SpecLit, 2016. - 367 с.
5. Ивашкин В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) / В.Т. Ивашкин. - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2015. - 38 с.
6. Красников В.Е. Патофизиология микроциркуляции и периферического кровообращения: учеб. пособие. - Владивосток, 2013. - 126 с.
7. Львов Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2013. - №3. - С. 24-33.
8. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева. - М.: Прима Принт, 2017. - 64 с.
9. Попкова С.М. Иммунная система человека в условиях неблагоприятной экосреды / С.М. Попкова, С.И. Лещук // Экология и окружающая среда. - 2017. - №1.- С. 24-28.
10. 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.
11. Фролов В.М. Проблеми оцінки імунітету та мікрогемодинаміки у осіб з вторинними імунodefіцитами / В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наукових праць. - Київ; Луганськ, 1998. - Вип. 2. - С. 188 - 197.
12. 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. Динамика функциональных и морфологических показателей микроциркуляции у больных с неалкогольным стеатогепатитом вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза.

Было обследовано 78 пациентов с диагнозом НАСГ вследствие перенесенного ИМ в возрасте от 19 до 46 лет. Для морфологической оценки МЦР высчитывали индексы сосудистых, внутрисосудистых, внесосудистых нарушений и общий (интегральный) конъюнктивный индекс. В результате было установлено, что у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ имеются существенные нарушения со стороны всех отделов МЦР. Комплексное общепринятое лечение больных с данной коморбидной патологией, улучшая

морфологические и функциональные показатели микрогемоциркуляции, недостаточно эффективно и стремительно их восстанавливает, нежели комбинация препаратов фосфоглива и циклоферона. Применение комбинации препаратов фосфоглива и циклоферона у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ достоверно способствует наглядному улучшению показателей МЦР, а также исчезновению аваскулярных зон, ликвидации явлений стаза и сладж-синдрома в артериолах и капиллярах и ускорению кровотока.

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

Summary

Khabarova A.V., Sotckaya Y.A. *Dynamics of functional and morphological parameters of microcirculation in patients with nonalcoholic steatohepatitis due to infectious mononucleosis.*

78 patients with the diagnosis of nasg were examined due to their experience at the age of 19 to 46 years. For morphological evaluation of MCR indices of vascular, intravascular, extravascular disorders and total (integral) conjunctival index were calculated. As a result, it was found that in patients with nasg due to their suffering are significant violations by all departments of the MCR. The generally accepted complex treatment of patients with this comorbid pathology, improving morphological and functional parameters of the microcirculation, not very effective and quickly restores them, than the combination of drugs Phosphogliv and cycloferon. The use of combinations of drugs Phosphogliv and cycloferon in patients with fatty liver disease was due to THEM authentically contributes to visual performance improvement of the ICR, as well as the disappearance of the avascular zones, the elimination of the phenomena of stasis and sludge syndrome in the arterioles and capillaries, and accelerate blood circulation.

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

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

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ
ПРОБЛЕМЫ
ЭКСПИРЕМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЫ**

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА С ИНВАЗИЕЙ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

В.В. Долгополов, А.В. Торба, П.В. Мирошниченко, Е.В. Долгополова

*ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический
диспансер» ЛНР*

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

До недавнего времени хирургическое лечение пациентов с местно-распространенными формами рака почки считалось нецелесообразным и больные получали симптоматическое лечение [6]. Термин венозная инвазия означает распространение опухоли по просвету сосуда [7,8]. Опухолевая инвазия нижней полой вены при опухолях почек и забрюшинного пространства отмечается в 12,3% случаев [5]. Хирургическое лечение остается основным методом лечения почечно-клеточного рака и злокачественных опухолей забрюшинного пространства, при этом тромбоз НПВ на сегодняшний день не может служить основанием для отказа от оперативного лечения [5]. До недавнего пор опухоли почки или забрюшинного пространства с тромботической инвазией нижней полой вены считались неудаляемыми, однако полученные за последнее время данные указывает на положительные перспективы оперативного лечения больных с данной патологией и вызывают настойчивый интерес хирургов [1-4]. Тем не менее, случаи протезирования нижней полой вены встречаются очень редко.

Приводим описание нашего клинического наблюдения.

Больной 3., 27 лет (История болезни №5467) находился на лечении в торакальном отделении №2 ЛОКОД с 03.05.2016 по 23.05.2016г. Диагноз при поступлении: Опухоль забрюшинного пространства, компрессия, инвазия инфраренального сегмента нижней полой вены, 1А кл.гр. При поступлении предъявлял жалобы боли в мезогастрии давящего характера, усиливающиеся при изменении положения тела, общую слабость. Со слов больного заболел в декабре 2015, с момента появления болей в мезогастрии на фоне «полного благопо-

лучия». Обратился в ЛПУ по м\ж. Обследован - КТ ОБП от 22.12.15. Признаки объемного образования забрюшинного пространства. Рекомендована явка к онкологу ЛОКОД, что больным выполнено не было. В период с декабря 2015 по март 2016 отмечается постоянный болевой синдром в вышеуказанной области, с непродолжительными периодами облегчения. Явка в ЛОКОД 6.04.16. С 6.04.16. по 25.04.16. больной находился на стационарном лечении в ТОН₂, обследован, установлен диагноз - Опухоль забрюшинного пространства, инвазия инфраренального сегмента нижней полой вены, 1А кл.гр. Определены показания для оперативного лечения. Настоящая явка в ЛОКОД, госпитализация в ТОН₂ для оперативного лечения.

Состояние больного: относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Живот симметричен, участвует в акте дыхания ограничено. При пальпации живот мягкий болезненный в мезогастрии умеренно, где определяется опухолевидное образование без четких контуров. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Шум плеска не определяется. Перистальтика выслушивается, удовлетворительных свойств. Притупления по фланкам нет. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицателен. Стул оформлен, без примесей. Мочеиспускание без особенностей. Per rectum: тонус сфинктера сохранен, ампула пустая. Периферических отеков нет, Вены нижних конечностей и брюшной стенки не расширены.

Лабораторные и инструментальные обследования. Анализ крови на RW – отрицательно. Анализ крови на сахар – 4,5 ммоль/л. Коагулограмма: протромбиновое время – 17 сек; МНО – 1,1; РФМК – 6,0 мг/ %; АЧТВ – 40 сек. Биохимическое исследование крови: общий белок 69 г/л, альбумин 38 г/л; креатинин 65 мкмоль/л; мочевины 5,1 ммоль/л; билирубин общий 8,5 ммоль/л. Клинический анализ крови: Hb-152 г/л; эр- $4,6 \times 10^{12}$; Л- $7,1 \times 10^9$; тр- 238×10^{12} ; СОЭ-10 мм/час; п-1%, с-58%, э-2%; л-29%; м-10%. Общий анализ мочи: количество – 50мл, цвет – желтый, прозрачность – прозрачная, удельный вес – 1019, реакция – кислая, белок и сахар – не обнаружены, эритроциты – единичные в п/з, лейкоциты – до 4-6 в п/з, эпителий плоский – единичный в п/з, соли – оксалаты. Рг-графия ОГК без патологии. КТ ОБП - признаки объемного образования забрюшинного пространства, интимно связанного с инфраренальным отделом аорты и нижней полой вены. УЗИ ОБП,ЗП - объемное

образование забрюшинного пространства. ФЭГДС - хронический рефлюкс-гастрит. РРС - прямая кишка осмотрена до 15 см, без патологии. Экскреторная урография - уродинамика не нарушена. Ирригоскопия - недостаточность баугиниевой заслонки. КТ ОБП с в\в усилением - признаки объемного образования забрюшинного пространства справа (инвазия нижней поллой вены?), забрюшинной лимфаденопатии, нерезко выраженной пиелоуретерэктазии справа (инвазия правого мочеточника?), остеохондроза нижнегрудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника.

Больному установлен клинический диагноз - опухоль забрюшинного пространства, компрессия, инвазия инфраренального сегмента нижней поллой вены, 1А кл.гр.

Больному решено провести оперативное вмешательство интегрированной бригадой хирургов с участием онколога и ангиохирурга.

8.05.2016г. больному произведена операция - Комбинированное удаление опухоли забрюшинного пространства, резекция нижней поллой вены, пластика вены дакроновым протезом (хирурги - онколог Торба А.В., ангиохирурги Мирошниченко П.В., Долгополов В.В.). Полная срединная лапаротомия. В брюшной полости патологии не обнаружено. В забрюшинном пространстве определяется плотная, ограниченно подвижная, бугристая опухоль. Произведена мобилизация правой половины толстой кишки и двенадцатиперстной кишки, кишечник смещен медиально. Определяется опухоль 12х8х6см, располагающаяся непосредственно над аортой и нижней поллой веной, сдавливающая правый мочеточник (Рис. 1). Острым и тупым путем опухоль мобилизована, при этом от аорты отделена субадвентициально. Мобилизован и отведен латерально правый мочеточник. Выявлено, что опухоль прорастает в нижнюю полую вену на всем протяжении от места слияния подвздошных вен до устьев почечных вен, охватывая вену почти циркулярно. Нижняя полая вена взята на зажимы проксимальнее и дистальнее опухоли. Опухоль удалена единым блоком с нижней поллой веной (Рис. 2). Последовательно наложены проксимальный и дистальный термино-терминальные анастомозы между культями нижней поллой вены и линейным дакроновым протезом 18мм (Рис. 3). Произведена парааортокавальная лимфодиссекция. Контроль на гемостаз и инородные тела. Забрюшинное пространство дренировано трубчатым протезом. Рана послойно ушита наглухо.

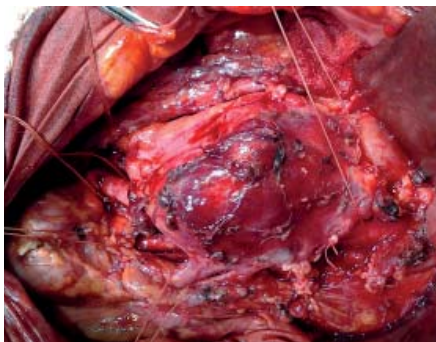


Рисунок 1. Опухоль забрюшинного пространства с инвазией в нижнюю полую вену.

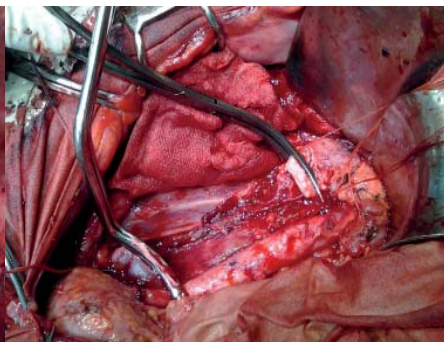


Рисунок 2. Опухоль резецирована одним блоком с нижней полую вену.

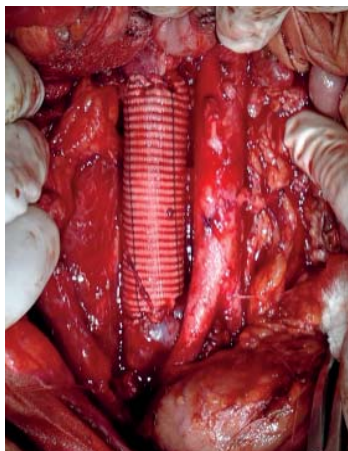


Рисунок 3. Состояние после протезирования нижней полую вены дакроновым протезом.

Послеоперационный период протекал гладко. Перистальтика восстановлена на 2 сутки. Энтеральное питание начато с третьи суток. Рана зажила первично. Признаков венозной недостаточности нижних конечностей не отмечалось. В удовлетворительном состоянии больной выписан на амбулаторное лечение.

Патогистологическое заключение № 9932-39 от 28.05.12. Опухоль имеет строение тератокарциномы. В л\у гиперплазия лимфоидной ткани, в стенке вены дистрофические изменения.

Радиолог - учитывая объем выполненного оперативного вмешательства, невозможность точного определения топики мишени, ПГЗ, курс ТГТ не показан.

Химиотерапевт - цикл ПХТ не показан.

Осмотрен через 1,5 месяца после операции - признаков пролонгации заболевания и венозной недостаточности нижних конечностей не выявлено. На контрольном цветовом дуплексном сканировании проходимость нижней полую вены сохранена.

Выводы

Использование восстановительных операций на нижней полой вене может существенно расширить возможности оперативного лечения злокачественных опухолей забрюшинного пространства с инвазией в магистральные сосуды.

Литература

1. Особливості хірургічної профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень у хворих на рак нирки / В.І. Русин, Ю.А. Левчак, В.В. Корсак, О.М. Тернуцак // *Сучасні медичні технології*. - 2011. - № 1. - С. 5-9.
2. Радикальная нефректомиа по поводу опухоли почки с прорастанием тромба в нижнюю полую вену / А.С. Переверзев, В.И. Лупальцов, Д.В. Шукін, Ю.Ф. Переверзев // *Клінічна хірургія*. - 2000. - №12. - С.49-52.
3. Хірургічне лікування пухлинних інвазій нижньої порожнистої вени / І.І. Кобза, Ю.Г. Орел, С.О. Лебедева [и др.] // *Шпитальна хірургія*. - 2000. - № 1 (Додаток). - С. 44-45.
4. Хірургія пухлин нирки з різним рівнем інвазії нижньої порожнистої вени та правого передсердя / І.І. Кобза, С.А. Лебедева, Р.А. Жук [и др.] // *Серце і судини*. - 2005. - № 1 (Додаток). - С. 77-79.
5. Galucci M. Liver harvesting technique for the treatment of retro-hepatic caval thrombosis concomitant to renal-cell carcinoma: perioperative and long-term results in 15 patients without mortality / M. Galucci, D. Borzomati, G. Flammia // *Eur. Urol.* - 2004. - Vol. 45. - P. 194-202.
6. Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different? / H.L. Kim, A. Zisman, K.R. Han [et al.] // *J. Urol.* - 2004. - Vol. 171. - P. 588 – 591.
7. Surgical management of renal cell carcinoma with intracaval neoplastic extension above the hepatic veins / F.F. Marshall, D.D. Dietrick, W.A. Baumgartner, B.A. Reitz // *J. Urol.* - 1988. - Vol. 139. - P. 1166-1172.
8. Surgical treatment of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus / J.C. Nesbitt, E.R. Soltero, C.P. Dinney [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* 1997. - Vol. 63. - P. 1592-1600.

Резюме

Долгополов В.В., Торба А.В., Мирошниченко П.В., Долгополова Е.В. Тактика хирургического лечения опухоли забрюшинного пространства с инвазией нижней полой вены.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения почечно-клеточного рака и злокачественных опухолей забрюшинного пространства, при этом тромбоз нижней полой вены на сегодняшний день не может служить основанием для отказа от оперативного лечения. До недавнего пор опухоли почки или забрюшинного пространства с тромботической инвазией нижней

полной вены считались неудаляемыми, однако полученные за последнее время данные указывают на положительные перспективы оперативного лечения больных с данной патологией и вызывают настойчивый интерес хирургов. Тем не менее, случаи протезирования нижней поллой вены встречаются очень редко. Приводится описание клинического наблюдения.

Ключевые слова: опухолевые тромбозы нижней поллой вены, оперативное лечение, протезирование нижней поллой вены.

Summary

Dolgopolov V.V., Torba A.V., Miroshnichenko P.V., Dolgopolova E.V. *Tactics of surgical treatment of a tumor of the retroperitoneal space with invasion of the inferior vena cava.*

Surgical treatment remains the main method of treatment of renal cell carcinoma and malignant tumors of the retroperitoneal space, while thrombosis of the inferior vena cava can not serve as a basis for refusing surgical treatment. Until recently, tumors of the kidney or retroperitoneal space with thrombotic invasion of the inferior vena cava were considered ineffective, but recent data indicate positive prospects for surgical treatment of patients with this pathology and are of great interest to surgeons. Nevertheless, the cases of prosthesis of the inferior vena cava are very rare. The description of clinical observation is given.

Key words: tumor thromboses of the inferior vena cava, surgical treatment, prosthesis of the inferior vena cava.

Рецензент: д.мед.н., проф. И.И. Гаврилов

МЕЖТЕЛОВОЙ КОРПОРОДЕЗ ТИТАНОВЫМ КЕЙДЖЕМ В СИСТЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

К.А. Евтушенко

ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР

Введение

Травматические и нетравматические повреждения позвоночника являются частой патологией в нашем регионе, вследствие особенности профессиональной деятельности жителей Донбасса (шахтеры), а также военного конфликта. Основной целью хирургического лечения пациентов с дегенеративными и травматическими заболеваниями позвоночника является уменьшение боли и купирование корешковых симптомов путем проведения декомпрессии и устранения нестабильности позвоночных сегментов [1,3,4]. Одновременные транспедикулярная и межтеловая фиксации обеспечивают коррекцию смещения, быстрое и качественное формирование костно-металлического блока, что приводит к достоверно лучшим клиническим результатам [5,6,8,10]. Используемые для межтелового спондилодеза титановые имплантаты (кейджи) являются одновременно емкостью для костно-пластического материала. Разнообразие данных изделий позволяет решать различные задачи [2,7,9].

Поэтому внедрение современных имплантов, используемых в хирургии позвоночника, для решения вопроса о стабилизации позвоночного столба является крайне актуальным.

Цель работы: показать положительные аспекты межтелового корпороза титановыми кейджами в течение раннего послеоперационного периода.

Материалы и методы исследования

В условиях нейрохирургического отделения ГУ «ЛРКБ» ЛНР наблюдались и были прооперированы 21 пациент. Показаниями к оперативному лечению являлись следующие клинически значимые патоморфологические изменения позвоночника: грыжи межпозвонкового диска, дегенеративный стеноз позвоночного канала, нестабильность позвоночного сегмента, дегенеративный спонди-

лолистез. Показания к хирургическому лечению установлены на основе тщательно собранного анамнеза: начало проявления болей, их интенсивность в покое и при движении; результатов неврологического обследования и данных лучевых методов диагностики.

Дооперационная рентгенологическая диагностика основывалась на обзорных спондилограммах пояснично-крестцового отдела, функциональных спондилограммах в боковой проекции, мульти-спиральной компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, магнитно-резонансной томографии.

Всем пациентам проводилась операция фенестротомия, удаление грыжи, межтеловой корпородез титановым кейджем.

Межпозвонковый кейдж представляет собой полый титановый цилиндр со множеством отверстий, который удерживает один позвонок над другим на определенном расстоянии, что позволяет сохранять межпозвонковые отверстия открытыми, свободными от сдавления. Сохраняя расстояния между отдельными позвонками на нужном уровне, кейдж удерживает связки в напряженном положении, чем стабилизирует сегмент. Существуют различные модификации кейджей от различных производителей [2,6].

Полученные результаты и их обсуждение

Клинические проявления поражения поясничного отдела позвоночника в большей степени были представлены болевым синдромом с иррадиацией в ногу (21 пациент - 100%). Боль носила тянущий характер (21 пациент- 100%), причем в большинстве случаев не проходила при консервативном лечении (17 – 80,1%).

У пациентов, находившихся под нашим наблюдением, в раннем послеоперационном периоде не отмечалось осложнений со стороны позвоночного столба. Большинство больных на следующий день после операции отмечали значительное снижение боли в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях (16 – 76,2%). Ни у одного из пациентов не отмечено усиление болевого синдрома, что свидетельствовало об адекватной декомпрессии нервно-сосудистых образований и стабилизации позвоночного двигательного сегмента. Двигательную активность большинство больных начали на 2 день после операции (18 – 85,7%), у 4 больных (19%) с изначально невыраженным болевым синдромом введение инъекционных анальгетиков было прекращено на 7 сутки после оперативного вмешательства, у 17 больных с данного срока происходило постепенное снижение кратности вве-

дения анальгетиков и на момент выписки (12-14 день) у всех пациентов сохранялся только прием данных препаратов внутрь.

В послеоперационном периоде всем пациентам проведены рентгенологические исследования, которые ни в одном из случаев не выявили разрушения имплантатов, признаков костной резорбции вокруг имплантата и миграции имплантата в телах позвонков.

Приводим пример: пациентка Ч., 60 лет, поступила с жалобами на боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией в левую ногу. Во время ходьбы вынуждена делать частые остановки из-за нарастающей слабости в ногах и боли в правой ноге по наружной поверхности, вплоть до стопы. Со слов пациентки, боли в поясничном отделе возникли около пяти лет назад, состояние ухудшилось 9 мес. назад. За месяц до поступления возникли тянущие боли в ноге. Консервативное лечение эффекта не дало.

Неврологический статус при поступлении. симметричное напряжение паравертебральных мышц, при пальпации межостистых промежутков и паравертебральных точек болезненность в нижнепоясничном отделе позвоночника. Сухожильные рефлексы с рук средней живости, D = S, с ног – низкие. Брюшные рефлексы вялые. Патологических рефлексов не выявлено. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Нарушений чувствительности не выявлено. В позе Ромберга слегка пошатывалась. Функция тазовых органов в норме.

На МРТ поясничного отдела позвоночника множественные дегенеративные изменения поясничного отдела, заднесрединная с правосторонней латерализацией грыжа диска L4-L5, вызывающая правосторонний латеральный стеноз позвоночного канала; циркулярные протрузии дисков L1-L2, L2-L3, L3-L4; дегенеративный полисегментарный стеноз позвоночного канала.

Диагноз: распространенные дегенеративные изменения поясничного отдела позвоночника, заднесрединная грыжа диска L5-S1, дегенеративный стеноз на уровнях L4-L5; синдром нейрогенной перемежающейся хромоты.

Ход операции: в положении больной на правом боку, разрез по ходу остистых отростков L4-L5 позвонков. Произведена скелетизация дуг указанных позвонков справа, в междужковом промежутке L4-L5 с помощью долота и кусачек Кирисона выполнена фенестротомия. Желтая и междужковые связки иссечены скальпелем и кюреткой. Корешок S1 напряжен, отечен, плотно фиксирован вместе с твердой мозговой оболочкой к фибрознаму кольцу и грыжевому выпячиванию спайками, спай-

ки расслоены, под корешком обнаружен секвестр, фиксированный к нему – удален после выделения из спаек. Корешок вместе с дуральным мешком лопаточками смещены медиально. Обнаружена грыжа диска L4-L5. С помощью конхотома грыжа удалена с тотальным кюретажем полости полости диска. Корешок стал мобильным, напряжение его исчезло. Выполнен межтеловой корпородез титановым кейджем L4-L5 справа. Рана промыта, ушита послойно наглухо.

В результате операции корешковая симптоматика купирована, боль в ноге отсутствовала, сохранился прием пероральных анальгетиков. На контрольных цифровых спондилограммах поясничного отдела позвоночника в передней и боковой проекции состояние импланта удовлетворительное (см. рисунок).

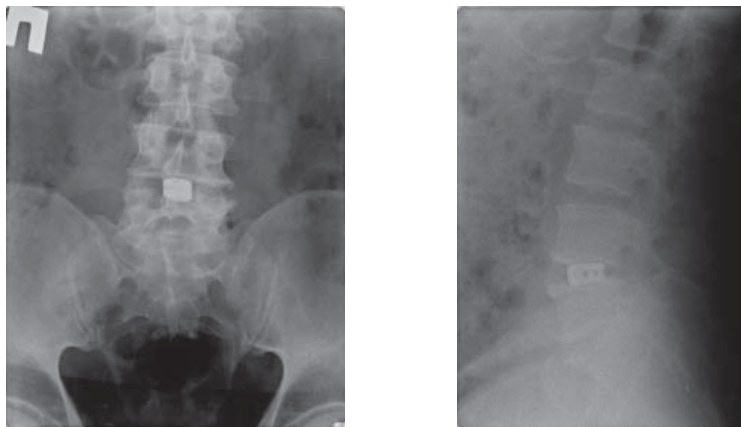


Рис. Цифровые спондилограммы поясничного отдела позвоночника больной Ч., 60 лет., на 2 сутки после операции.

Для дальнейшего лечения пациентку выписали под наблюдение невролога по месту жительства. Контрольный осмотр запланирован 6 мес.

Выводы

1. Таким образом, данный метод значительно уменьшает травматичность хирургического вмешательства, сокращает время операции.
2. Скорейшее восстановление опорности позвоночника в оперированном отделе обеспечивает возможность ранней активизации пациента и начала реабилитационных мероприятий, что способствует снижению сроков стационарного пребывания.

3. Использование кейджей позволяет оптимизировать процесс хирургического лечения и улучшить краткосрочный результат.

4. В перспективе считаем необходимым изучить отделенные результаты хирургических вмешательств с использованием кейджей (6 и 12 месяцев).

Литература

1. Гуца А.О. Оценка исходов хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника / А.О. Гуца, А.Р. Юсупова // Хирургия позвоночника. – 2017. – № 14(4). – С. 85-94.

2. Мазуренко А.Н. Задний межтеловой спондилодез поясничного отдела позвоночника с применением титановых имплантатов / А.Н. Мазуренко // Медицинские новости. – 2013. – № 7. – С. 36-41.

3. Перфильев С.В. К вопросу стабилизации позвонков / С.В. Перфильев, Ю.Ф. Сабуренко, Ф.Х. Бабаханов. – СПб, 2002. – С.271 - 272.

4. Сегментарная нестабильность позвоночника: нерешенные вопросы / А.В. Крутько, Е.С. Байков, Н.А. Коновалов, А.Г. Назаренко // Хирургия позвоночника. – 2017. – № 14(3). – С.74-83

5. Усманов М.М. Изменения межпозвонкового диска при ограниченном повреждении его элементов и имплантировании различных материалов (экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед.наук. / М.М. Усманов. – М., 1991. – 18 с.

6. Пелеганчук А.В. Декомпрессивно-стабилизирующие оперативные вмешательства с использованием индивидуальных кейджей, изготовленных методом 3D-печати / А.В. Пелеганчук, В.А. Базлов, А.В. Крутько // Хирургия позвоночника. – 2018. – №15(1). – С. 65-70.

7. A conceptual model of compensation/decompensation in lumbar segmental instability / T. Barz, M. Melloh, S.J. Lord [e.a.] // Med. Hypotheses. – 2014. – Vol. 83. – P. 312-316.

8. Frailty is predictive of adverse postoperative events in patients undergoing lumbar fusion / D.M. Leven, N.J. Lee, J.S. Kim [e.a.] // Global Spine J. - 2017. - Vol. 7. – P. 529-535.

9. Freeman B.J.C. Posterior Lumbar Interbody Fusion combined with instrumented posterolateral fusion: 5-year results in 60 patients / B.J.C. Freeman, P. Licina, S.H. Mehdiian // Europe Spine J. - 2000. - Vol. 9 (1). – P. 42-46.

10. Transforaminal lumbar interbody fusion versus posterolateral fusion in degenerative lumbar spondylosis: A meta-analysis / B.F. Zhang, C.Y. Ge, B.L. Zheng, D.J.Hao // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95. – E4995. doi: 10.1097/MD.0000000000004995.

Евтушенко К.А. *Межтеловой корпородез титановым кейджем в системе хирургического лечения патологии поясничного отдела позвоночника*

В статье на собственных исследованиях и клиническом примере показано положительное влияние внедрения межтелового корпородеза титановым кейджем при лечении патологии поясничного отдела позвоночника на ход оперативного вмешательства, течение раннего послеоперационного периода и исходы лечения.

Ключевые слова: патология позвоночника, межтеловой корпородез, титановый кейдж.

Summary

Evtushenko K.A. *Interbody corporodesis with titanium cage in the system of surgical treatment of the lumbar spine disorders.*

In the article, on their own research and clinical example is shown, that interbody corporeodesis with titanium cage during the treatment of lumbar spine disorders has a positive effect on the course of operative intervention, the course of the early postoperative period and the outcome of treatment.

Key words: spine disorders, interbody corporodesis, titanium cage.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.В. Ивченко

К ВОПРОСУ ОБ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

И.Л. Землянский, Я.Я. Маслов

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

Введение

Значение проблемы острого аппендицита (ОА) трудно переоценить. ОА является самой распространённой хирургической патологией. Больные, страдающие этим заболеванием, составляют 20-50% всех больных находящихся в хирургических стационарах. Заболеваемость аппендицитом составляет 4-5 человек на 1000 населения и встречается в любом возрасте, чаще в возрасте от 10 до 30 лет. Послеоперационная летальность составляет 0,2-0,3%. Причём её причиной чаще всего являются осложнения, развивающиеся у больных, оперированных в поздние сроки [1, 10].

Особую сложность представляет дифференциальная диагностика ОА. Классические признаки ОА выявляются приблизительно в 50% случаев. В остальных в той или иной степени симптомы могут быть самыми разнообразными и маскироваться под другие заболевания, или, наоборот, у больных с явными симптомами ОА его может не быть, а проявления болезни вызваны заболеванием другого органа [1, 3, 10]. При проведении дифференциальной диагностики ОА довольно часто возникает необходимость в привлечении дополнительных методов исследования [10].

На сегодняшний день в клинической практике широко распространено ультразвуковое исследование (УЗИ). Однако до настоящего времени мнения специалистов об эффективности ультразвукового метода в диагностике воспалительных изменений червеобразного отростка (ЧО) неоднозначны. Ведутся дискуссии о необходимости проведения УЗИ ЧО всем пациентам, у которых наблюдаются классические клинические признаки, либо только тем, у которых наблюдается нетипичная картина болезни [2, 3].

Вся суть заключается в том, что варианты расположения ЧО оказывают серьёзное влияние на симптоматику ОА. Помимо этого,

можно выделить несколько групп пациентов, у которых болезнь может протекать нетипично. Это дети, больные со сниженной реактивностью организма, наличием сопутствующей патологии, беременные женщины и пожилые люди [4]. При этом часто встречаются значительные трудности в интерпретации клинической картины, ведущие к отсрочке оперативного лечения и развитию таких осложнений как перфорация, гангренизация, развитие перитонита или даже сепсиса [1, 3, 6, 10].

В большинстве случаев при ОА правильно собранный анамнез и проведённый объективный осмотр позволяют точно поставить диагноз и провести оперативное вмешательство без каких-либо дополнительных исследований [3].

В современном обследовании пациентов методы визуализации приобретают ведущую роль, ультразвуковая диагностика широко распространена в клинической практике. При этом УЗИ аппендикса (частный вид УЗИ брюшной полости) имеет ряд преимуществ, которые делают этот метод наиболее привлекательным [6, 9]. Это, прежде всего, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, дешевизна, быстрота осуществления исследования, доступность и возможность выявления других причин болезненных ощущений в правой подвздошной области [15]. Также очевидно, что ультразвуковой метод дифференциальной диагностики ОА может быть использован в качестве скрининга. Особенно это важно у женщин детородного периода и у детей [4, 10, 12, 15].

Использование УЗИ помогает определить воспаление червеобразного отростка и в тех случаях, когда симптомы не выражены, при этом последствия промедления могут быть достаточно опасными [1, 6, 10].

Аппендикс (*appendix vermiformis*) расположен в правой подвздошной области в месте соединения трёх продольных мышечных лент (*tenia*), в области купола слепой кишки, в месте первой поперечной гаустральной складки - баугиниевой заслонки. Брыжейка (*mesoappendix*) соединяет его со слепой и подвздошной кишкой. Длина отростка 2,5-15 см, диаметр 3-4 мм [5, 7].

Различают, также, типичное и атипичное расположение ЧО. К типичному практичнее относить нисходящее или тазовое, латеральное, медиальное и восходящее (забрюшинное) расположение. Атипичным расположением является высокое положение слепой

кишки с аппендиксом в подпечёночной области (подпечёночное расположение), ретроцекальное расположение отростка вследствие нарушения поворота в эмбриогенезе и расположение аппендикса в левой повздошной области [10].

Кровоснабжение аппендикса осуществляется из *a. appendicularis*, являющейся веткой *a. iliocolica* из бассейна верхней брыжеечной артерии. Венозный отток происходит по одноимённым венам в систему верхней брыжеечной вены и воротную вену. Лимфоотток осуществляется в подвздошно-ободочные лимфоузлы, лимфоузлы нижней брыжеечной артерии и парааортальные лимфатические узлы [1, 3, 10].

Цель исследования — изучить возможности УЗИ в сочетании с общеклиническим осмотром (ОКО) при проведении дифференциальной диагностики ОА.

Материалы и методы исследования

За период с сентября 2016 года по март 2018 года нами проведена экстренная сонография органов брюшной полости 159 больным, поступившим с подозрением на ОА в хирургическое отделение ГУ «ЛГМБ №3» ЛНР [3, 5]. Для ультразвуковой визуализации ЧО предварительной подготовки не требуется, и которая в условиях оказания экстренной помощи не проводилась [3]. Исследования проводились врачами-хирургами, владеющими методами сонографии и имеющими опыт работы в ультразвуковой диагностике. Что дало возможность параллельно инструментальному исследованию проводить общеклинический ОКО больного. При исследовании мы применяли конвексные 2,5-6,0 МГц, линейные 5,0-10,0-12,0 МГц трансдюсеры [8]. А тазовое расположение аппендикса удавалось уверенно визуализировать только путём применения внутриполостных ректовагинальных датчиков частотой 6,0-10,0 МГц [6, 8].

Данные УЗИ верифицировались при оперативном вмешательстве выполненном 118 (74,2%) больным с клинической манифестацией аппендицита (рис.1). В 41 (25,8%) наблюдении результаты УЗИ сопоставлялись с данными ОКО и лабораторного обследования, в том числе и в динамике [3, 6, 13].

Исследование начинали с обзорной сонографии органов брюшной полости обычным абдоминальным акустическим преобразователем, а затем линейным трансдюсером сканировали только ту область, которая тревожит пациента с использованием дозированной компрессии датчика на переднюю брюшную стенку [6, 8, 11]. Это

явилось предельно важным в тех случаях, когда сам аппендикс был расположен «нестандартно», а также при выявлении других патологий, дававших симптомы похожие на острый аппендицит. Данный приём облегчал поиск и помогал сократить время исследования.

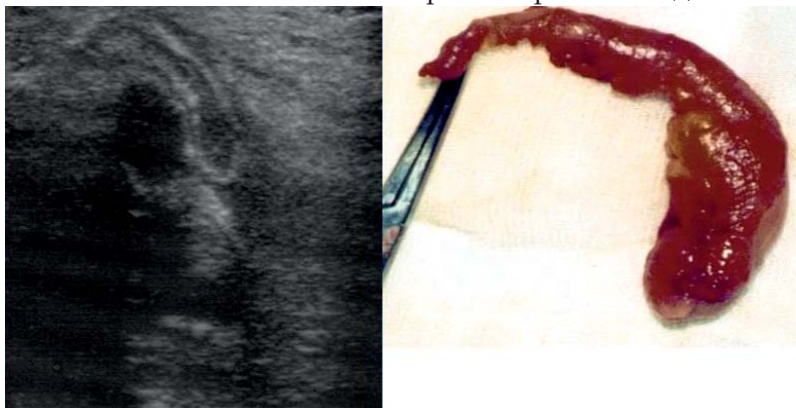


Рисунок 1. Флегмонозный аппендицит.

Анатомическими ориентирами аппендикса являются [6, 7]:

- ◀ спереди - передняя брюшная стенка;
- ◀ латерально - пояснично-подвздошная мышца и правая подвздошная артерия / правая подвздошная вена;
- ◀ сверху - купол слепой кишки с газом;
- ◀ медиально - терминальный отдел подвздошной кишки с жидким слабо эхогенным содержимым и перистальтикой.

Эхографически стенка аппендикса состоит из пяти слоёв [6, 7, 14]:

- гиперэхогенный - поверхность слизистой оболочки (граница сред - содержимое кишки / стенка кишки);
- гипоэхогенный - слизистая оболочка с большим количеством лимфоидных фолликулов;
- гиперэхогенный - подслизистый слой (соединительная ткань);
- гипоэхогенный - мышечные оболочки (циркулярный и продольный слой не дифференцируется);
- гиперэхогенный - граница сред - сероза / окружающая ткань.

Благодаря большому количеству лимфоидных образований, слизистый и подслизистый слои значительно утолщены, по сравнению с другими отделами толстого кишечника [6]. Толщина стенки ЧО в норме составляет 2-3 мм.

Проводя исследование в режиме косо-переменного сканирования, после визуализации и фиксации купола слепой кишки, визуализации большой поясничной мышцы и наружной подвздошной артерии [6], оценивали состояние правой подвздошной области, подвздошной ямки и соседствующих с ней анатомических областей.

Следует отметить что, даже несмотря на возможные аномалии положения, ЧО всегда берёт начало из слепой кишки, поэтому нахождение её является первым и очень важным этапом исследования [7, 10]. Однако визуализировать слепую кишку удавалось только на аппарате высокого класса.

Полученные результаты и их обсуждение

Анализируя ультразвуковую картину, сопоставленную с данными визуального осмотра ЧО на операционном столе, данными ОКО и лабораторного обследования, мы выделили наиболее убедительные и постоянные эхографические признаки острого аппендицита. А именно: дилатацию просвета аппендикса более 5 мм (как ведущий признак наличия эхо-симптома поражения полого органа – ППО [7]); отсутствие перистальтики и возможная визуализация копролита в просвете аппендикса (рис. 2); наличие свободной жидкости в правой подвздошной ямке (вокруг отростка) или полости малого таза (наиболее отлогом месте брюшной полости); выраженное полнокровие сосудов ЧО в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплера (ЭД); симптомы местного перитонита.



Рисунок 2. Копролит в просвете отростка.

При неизменённом червеобразном отростке выявить изображение аппендикса практически не удавалось. Клиническая симптоматика отсутствовала.

Ультразвуковая картина катаральной формы острого аппендицита наблюдалась в 4 (2,5%) случаях и заключалась в визуализации слепо заканчивающейся тубулярной структуры без дилатации

просвета и утолщения стенок при усилении кровотока в подслизистом слое в режиме ЦДК и ЭД. При компрессии датчиком определялась невыраженная болезненность в проекции сканирования и некоторая потеря эластичности ЧО. Выпота в брюшной полости не было (рис. 3).



Рисунок 3. Воспалительные изменения аппендикса в сторону флегмонозной формы.

У большинства пациентов (57,9%) обнаруживались эхо-признаки флегмонозной формы ОА, при которой у купола слепой кишки выявлялся симптом ППО. Для чего оценивались: максимальная толщина поражённого участка, наружный диаметр на участке (рис. 4) с максимальной толщиной стенки (как правило, не превышал 10-15 мм), наименьший просвет полого органа в области максимальной толщины стенки, а также наличие эхо-признаков воспалительного процесса на протяжении.

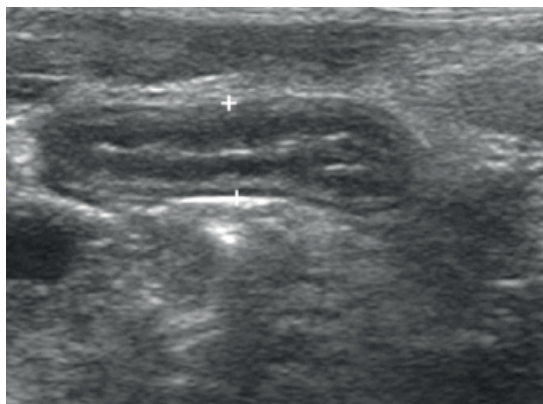


Рисунок 4. Эхо-симптом ППО.

При ЦДК определялось усиление кровотока в подслизистом и подслизистом слое (рис. 5, 6).

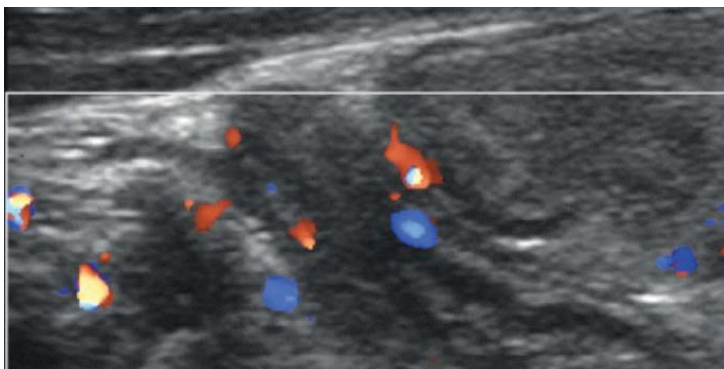


Рисунок 5. Усиление кровотока слизистого слоя.

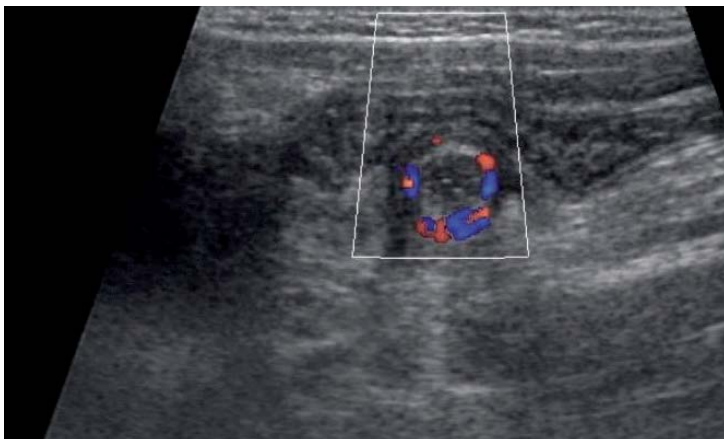


Рисунок 6. Усиление кровотока слизистого и подслизистого слоев.

Для гангренозной формы ОА в 16 (10,1%) случаях ультразвуковые проявления были достаточно однотипными с флегмонозными изменениями, при которых ЧО визуализировался в виде тубулярной структуры, имеющей второй «слепой» конец при продольном сканировании и эхо-симптом «мишени» при поперечном (рис. 7). С утолщением стенок, более 3-х мм, и увеличением просвета отростка до 8-10-12 мм. При этом изображение полнокровной стенки отростка менялось от отчётливой дифференцировки до нарушения слоистости с понижением эхогенности и кровотока (ЦДК, ЭД), что было связано с постепенным разрушением слизистого и подслизистого слоёв (рис. 8).

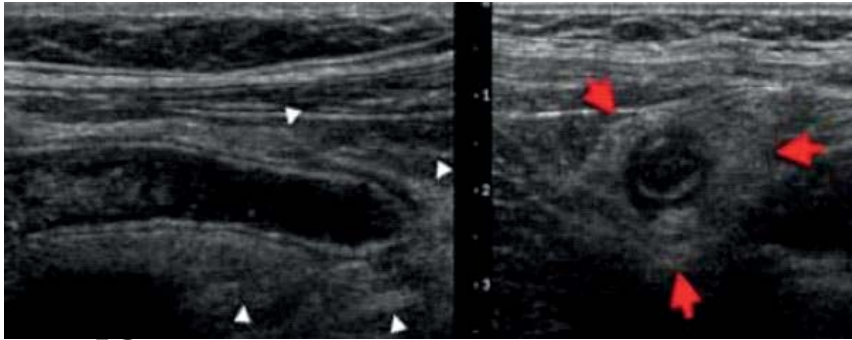


Рисунок 7. Эхо-симптом «мишени»

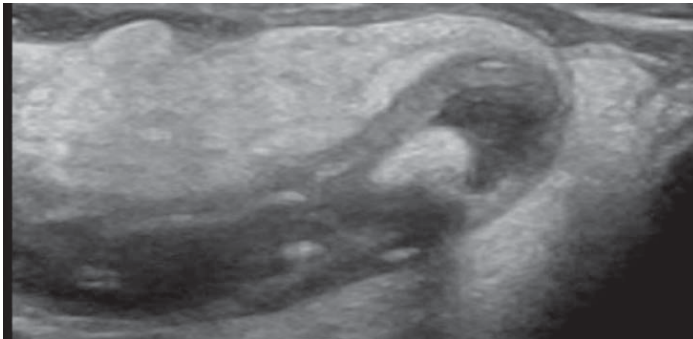


Рисунок 8. Признаки разрушения слизистого и подслизистого слоев, копролит в просвете ЧО.

А визуализация анэхогенных каёмоч (hallo) по периметру отростка и сосудистых образований, свидетельствовала о наличии реактивного выпота (рис. 9). При компрессии отмечался выраженный болевой синдром. Объективно выявлялись симптомы раздражения брюшины.

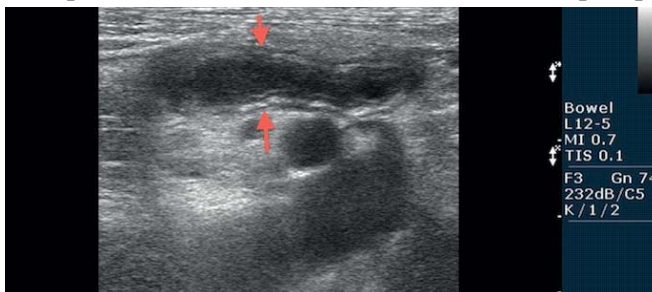


Рисунок 9. Двойной контур «hallo» по периметру отростка.

Признаки гангренозно-перфоративного аппендицита выявлены у 5 (3,4%) пациентов. При данной форме исчезала дилатация отростка, вследствие излившегося его содержимого в брюшную полость. В связи с чем визуализация аппендикса не имела чёткой дифференцировки, за исключением фрагментов стенок с сохранившимся кровотоком (режим ЭД). Однако обязательно выявлялись свободная жидкость в брюшной полости и паретические петли тонкой кишки (местный перитонит). При данной форме ОА мы всегда проводили ЦДК и ЭД паренхимы печени, принимая во внимание такое грозное осложнение, как пилефлебит [8, 10].

Аппендикулярные инфильтраты обнаруживались в 2 (1,3%) случаях (рис. 10). При формировании инфильтрата, вокруг ЧО мы наблюдали появление жидкости в виде анэхогенного «ободка», затем выявлялся конгломерат, состоящий из самого отростка и прилежащих структур, между которыми появлялись зоны без отражения. Именно визуализация аппендикса даёт основание для того, чтобы расценивать объёмное, смешанной эхогенности и неоднородной эхоструктуры образование, в проекции правой подвздошной области, как аппендикулярный инфильтрат. Об обратном развитии инфильтрата свидетельствовали постепенное появление чёткости контуров ЧО и визуализация изображения лимфотических узлов. В одном (0,63%) из этих случаев, при неблагоприятном течении, мы наблюдали анэхогенные зоны, сливающиеся между собой, образуя полости с дистальным усилением эхосигнала, что свидетельствовало о наступлении абсцедирования.

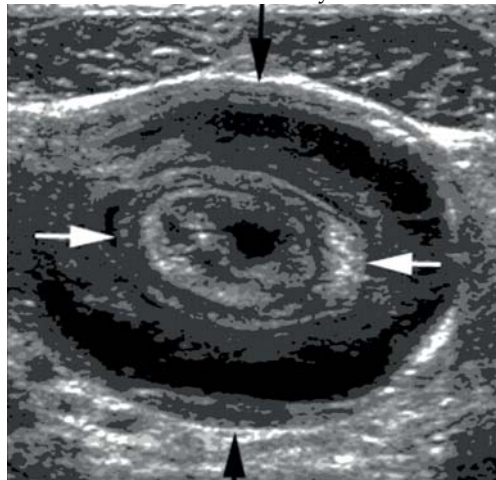


Рисунок 10. Формирование инфильтрата вокруг ЧО

Диагноз ОА подтвердился в 119 (74,8%) наблюдениях, что являлось достоверно положительными (ДП) результатами.

Ложноположительный (ЛП) результат получен в одном случае (0,63%), когда на фоне пневматоза слепой кишки, визуализировалось утолщение стенки терминального

отдела подвздошной кишки до 4 мм, наблюдавшееся на протяжении порядка 125 мм, с одновременным сужением просвета кишки на этом участке и отсутствием перистальтики. Был положительным эхо-симптом «мишени». Однако не визуализировались «слепой конец» и анэхогенные структуры в проекции подвздошной ямки и малого таза. При этом, объективно, симптомы раздражения брюшины не выявлялись, а аппендикулярные симптомы были расценены как положительные. Впоследствии была диагностирована болезнь Крона.

В 41 (25,8%) наблюдении эхографических признаков патологических изменений ЧО и убедительных клинических данных не выявлено. Из них достоверно отрицательных (ДО) результатов, указывающих на отсутствие ОА, получено в 39 (24,5%) наблюдениях.

Ложноотрицательные (ЛО) результаты зафиксированы у 2 (1,3%) пациентов при ретроцекальном расположении отростка. В одном случае это прямо зависело от телосложения больной с выраженной подкожной жировой клетчаткой; в другом - осмотр проводился в первые часы заболевания, а эхограмма напоминала признаки первичного нижнего паранефрита справа. Был положительным симптом Пастернацкого. В одном и другом случае симптомы раздражения брюшины не выявлялись.

Таким образом, информативность метода составила 98,3%, специфичность - 97,5% и общая точность - 98,1%.

Выводы

1. Основываясь на полученных результатах, можно сделать вывод, что ОКО больного в сочетании с УЗИ является наиболее оптимальным методом диагностики ОА. Считаем, что визуализация ЧО зависит от изменений самого аппендикса (обтурация, дилатация) [6, 7], опыта и знаний врача, проводящего исследование, и наличия аппарата высокой разрешающей способности.

2. УЗИ необходимо проводить всем больным с подозрением на ОА. Это касается и тех случаев, когда клинический диагноз не вызывает сомнений.

3. Улучшает изображение ЧО обязательное локальное применение линейного датчика с частотой 5-10 -12 МГц, что позволяет сосредоточить внимание именно на интересующей зоне с возможностью отслеживания расположения отростка. Это особенно важно, когда речь идёт об аномальных положениях аппендикса или выявлении патологии отличной от аппендицита, но имеющей похожие признаки [6].

4. Высокая информативность предложенного метода позволит хирургу экстренной помощи, владеющему навыком ультразвуковой визуализации, тот час решить дифференциально-диагностическую задачу ОА, интерпретируя и сопоставляя полученные результаты эхолокации с данными проведенного им ОКО и выставить окончательный диагноз, определяя показания к оперативному лечению.

5. Острый аппендицит - это серьезная патология, которая требует немедленного хирургического вмешательства. Но не менее важным является оперативно и правильно поставить диагноз [5, 10].

6. Практическая ценность УЗИ в сочетании с ОКО не вызывает сомнений, и не исключает своего дальнейшего совершенствования как неинвазивного метода диагностики с включением его диагностические протоколы ОА.

7. Внедрение данного метода позволит повысить уровень, ускорить время диагностики и перейти на качественно новую ступень оказания помощи больным с ОА, сокращая количество напрасных аппендэктомий и запущенных случаев заболевания.

Литература

1. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 912 с.

2. Белобородов В.А. Оптимизация диагностики острого аппендицита / В.А. Белобородов, Е.А. Кельчевская // Сибирский мед. Журнал. - 2014. - № 3. - С. 99-101.

3. Бондарев В.И. Особенности диагностики острого аппендицита и его осложнений с использованием сонографии / В.И. Бондарев, А.В. Алексеев, Р.В. Бондарев, С.С. Селиванов // Украинский журнал хирургии. - 2012. - № 2. - С. 17.

4. Дмитриева Е.В. Ультразвуковая диагностика аппендицита у детей / Е.В. Дмитриева, М.Н. Буланов. - М.: Видар-М, 2014. - 208 с.

5. Каминский М.Н. Современные возможности в диагностике острого аппендицита / М.Н. Каминский // Дальневосточный мед. Журнал. - 2014. - № 4. - С. 122-127.

6. Митьков В.В., Брюховецкий Ю.А. Ультразвуковая визуализация аппендицита (лекция) / Кафедра ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ. Москва, 2016.

7. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Том 4 / В.В. Митьков. - Москва: Видар М, 2005. - С. 49-79.

8. Сенча А.Н. Ультразвуковая диагностика. Поверхностно-расположенные органы / А.Н. Сенча. - М.: Видар. - М, 2015. - 512 с.

9. Труфанов Г.Е. Неотложная ультразвуковая диагностика / Г.Е. Труфанов. - СПб.: Элби, 2013. - 160 с.
10. Фомин С.А. Диагностика и лечение острого аппендицита / С.А. Фомин ; под редакцией А.А. Чумакова. - Ростов н/Д: Феникс, 2013. - 123 с.
11. Шмидт Г. Дифференциальная диагностика при ультразвуковых исследованиях / Г. Шмидт. - МедПресс, 2014. - 816 с.
12. Aspelund G. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis / G. Aspelund, A. Fingeret, E. Gross // *Pediatrics*. - 2014. - Vol. 133(4). - P. 586-593.
13. Mostbeck G. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first / G. Mostbeck // *Insights into imaging*. - 2016. - Vol. 7, № 2. - P. 255-263.
14. Parks K.R. Introduction: the importance of ultrasound in a surgical practice. *Abdom. Ultrasound for Surgeons* / K.R. Parks, E.J. Hagopian. - Springer New York, 2014. - P. 3-6
15. Vehmas T. Radiation risk due to CT diagnostics of acute appendicitis / T. Vehmas // *Evidence Based Medicine*. - 2016. С *ebmed*-2016. - 110449.

Резюме

Землянский И.Л., Маслов Я.Я. К вопросу об ультразвуковой диагностике острого аппендицита и его осложнений.

В работе изучены диагностические возможности ультразвукового исследования у 159 пациентов при проведении дифференциальной диагностики острого аппендицита. Выделены наиболее постоянные эхографические признаки острого аппендицита и его осложнений и сопоставлены с объективными данными при сочетанном общеклиническом осмотре, а также с данными визуального интраоперационного осмотра аппендикса и показателями лабораторных исследований. Информативность метода ультразвуковой диагностики в сочетании с общеклиническим осмотром при выявлении острого аппендицита составила 98,3%, специфичность - 97,5% и общая точность - 98,1%.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, острый аппендицит, общеклинический осмотр.

Summary

Zemlyanskiy I.L., Maslov Ya. Ya. To question about ultrasonic diagnostics of sharp appendicitis and his complications.

Diagnostic possibilities of ultrasonic research are In-process studied for 159 patients during realization of differential diagnostics of sharp appendicitis. The most permanent echography signs of sharp appendicitis and his complications are distinguished and confronted with objective data at incorporated general clinical examination, and also with data of visual intraoperational examination of appendix and indexes of laboratory researches. Informing of method of ultrasonic diagnostics in combination with general clinical examination at the exposure of sharp appendicitis made 98,3%, specificity - 97,5% and general exactness - 98,1%.

Key words: ultrasonic diagnostics, sharp appendicitis, general clinical examination.

Рецензент: к.мед.н., доц. В.В. Долгополов

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ В УСЛОВИЯХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников²

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им.М.Горького»¹

Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение²

Введение

Для больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) качество жизни играет огромное значение, что обусловлено комплексом взаимосвязанных обстоятельств: тяжелым течением болезни, наличием системных проявлений с вовлечением висцеральных органов, потребность в хирургическом лечении, высокая частота осложнений, формирование медикаментозной и немедикаментозной резистентности [1, 3]. Качество жизни отражает все возможные аспекты жизни человека и фактически включает понятия благополучия и состояния здоровья [2, 7]. Для оценки качества жизни у больных НЯК более целесообразным является использование общих опросников, отображающих многие стороны жизни пациентов, а не узконаправленные вопросы.

Цель исследования заключалась в анализе параметров качества жизни у больных НЯК в условиях резистентности.

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, среднетяжелое (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. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, НЯК, неопластическая трансформа-

ция 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 помощи 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) [8]. 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 наличии гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли оперативный комплекс, предусмотренный современными рекомендациями по лечению колоректального рака (умеренно дифференцированная аденокарцинома, слизееобразующая или перстневидноклеточная 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 внутрикисечным 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 5х5х5 (гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия) на протяжении 20 дней [4], 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 противоязвенное лечение им назначали отсрочено. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии. О состоянии ремиссии судили по таким признакам: регрессия клинических и эндоскопических проявлений; нормализация слизистой оболочки или присутствие минимальных воспалительных изменений; частота стула менее 3х раз за сутки; отсутствие крови в кале. 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 достиже-

ния устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений. Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов.

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. 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) [5]. При отсутствии эффекта от 2-ой инфузии инфликсимаба, обсуждалась целесообразность выполнения колэктомии или колпроктэктомии [6].

Для оценки параметров качества жизни через год лечения пользовались общим русскоязычным опросником SF-36.

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 мононозологической и мультинозологической 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 χ^2 . При этом статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Показатель ролевого физического функционирования (ПРФФ) у больных 1-ой и 2-ой групп являлись наиболее низкими (18 и 24 соответственно) из всех групп больных (28; 30; 39 соответственно), что

обусловлено как сложностью операции, большим ее объемом, так и сложностью течения послеоперационного и реабилитационного периода, а также частыми послеоперационными осложнениями (рисунок). Различия высоко достоверные как при сравнении между группами, так и между отдельными группами больных и здоровых. Фактически эти значения у представителей 1-2 групп были двукратно меньше, чем у здоровых. В 3-ей группе наблюдалось увеличение ПРФФ (28), в 4-ой группе тенденция к увеличению (30), но наиболее высокий показатель был получен в 5-ой группе. Несмотря на то, что величина показателя в этой группе статистически отличалась от группы здоровых, значение ПРФФ было наивысшим среди групп больных.

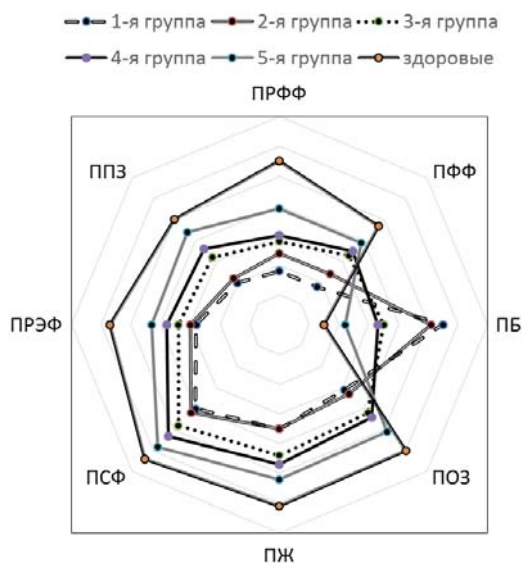


Рис. Показатели качества у больных резистентным НЯК и здоровых (шкала SF-36).

Примечание. Показатели качества жизни: ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Показатель физического функционирования (ПФФ) в 1 и 2 группах был аналогичным показателю ПРФФ и оказался наименьшим

среди групп пациентов. В 3-ей группе он увеличился по сравнению с 1 и 2 группами на 15 и 9 баллов соответственно. В 4 и 5 группах его величина приблизилась к контрольной группе, но все же не достигла искомой величины. Величина показателя боли (ПБ) в 1-2 группе двукратно превосходила значения в контроле. В 3-ей группе он был на 20 и 16 баллов меньше, а в 4 и 5 группах – на 22 и 18, а так же на 33 и 29 баллов меньше, чем в 1 и 2 группах. Показатель общего здоровья (ПОЗ) является совокупностью нескольких показателей физического, психологического и социального показателей. Его величина в 1-2 группе была двукратно ниже, чем у здоровых людей. Показатель жизнеспособности (ПЖ) имел очень близкие значения к показателю ПОЗ и аналогичные изменения в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения/реабилитации. ПСФ – показатель социального функционирования изменялся пропорционально «физическим» показателям здоровья, а его величина в 1-2 группах была ниже контроля на 50%. ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования существенно зависел от тяжести течения болезни и проводимого лечения. Он достиг максимальной величины только в 5-ой группе (43), но все равно имел статистически достоверные различия со здоровыми. ППЗ – показатель психологического здоровья в «хирургических» группах больным был самым низким, медленно увеличиваясь пропорционально увеличению числа компонентов терапевтического в т.ч. немедикаментозного лечения ($1 > 2 > 3 > 4 > 5$).

Выводы

1. Все параметры общего опросника SF-36 у представителей «хирургических» групп больных (1 и 2 группа) продемонстрировали наихудшие результаты как физического (ПБ, ПРФФ, ПФФ), так и психологического/социального характера (ПСФ, ППЗ), что обусловлено большим объемом операции, особенностями ее техники, высокой частотой стомирования, послеоперационными осложнениями, тяжестью течения послеоперационного и реабилитационного периодов.

2. Наиболее значимые параметры физического и психологического функционирования получены у больных «нехирургических» (3-5) групп наблюдения.

3. Наивысшие значения физического и психологического/социального здоровья имели пациенты, получавшие наряду со стандартным медикаментозным лечением, локальную внутрикишечную терапию озоном и ИНБГТ на протяжении года (4 и 5 группы наблюдения).

4. Стандартная общепринятая лечебная программа у представителей 3-ей группы занимает промежуточное положение по величине баллов для большинства параметров качества жизни.

Литература

1. Белоусова, Е.А. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения / Е. А. Белоусова, Н. В. Никитина, О. М. Цодикова // *Фарматека*. - 2013. - №2. - С.42-46.
2. Кравченко Т.Г. Качество жизни больных, оперированных по поводу язвенного колита / Т. Г. Кравченко // *Ліки України*. - 2015. - №3(24). - С. 39-43.
3. Seah D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis / D. Seah, P. De Cruz // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2016. - Vol. 43(4). - P.482-513.
4. Serebrovskaya T. V. Individualized Intermittent Hypoxia Training: Principles and Practices / T. V. Serebrovskaya, Lei Xi // In: Xi Lei & Tatiana V. Serebrovskaya (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, Chapter 24.
5. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study / M. Sjoberg, A. Walch, M. Meshkat [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* - 2012. - Vol.18(2). - P. 212-218.
6. Danese S. Medical Progress: Ulcerative Colitis / S. Danese, C. Fiocchi // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol.365. - P.1713-1725.
7. On behalf of the Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD), Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease / C. Ng. Siew, C. N. Bernstein, H. V. Morten [et al.] // *Gut*. - 2013. - Vol.62. - P. 630-649.
8. Beaugerie, L. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease / L. Beaugerie, S. H. Itzkowitz // *N. Engl. J. Med.* - 2015. - Vol. 372. - P. 1441-1452.

Резюме

Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Плахотников И.А. Качество жизни больных неспецифическим язвенным колитом в условиях резистентности.

Цель исследования заключалась в анализе параметров качества жизни у больных НЯК в условиях резистентности. 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 противоязвенную терапию. Пациенты 4-ой группы в дополнении к аналогичному лечению получали локально озоноте-

рапию, а больные 5-ой группы – дополнительные сеансы гипокситерапии. Все параметры общего опросника SF-36 у представителей «хирургических» групп больных (1-2 группа) продемонстрировали наихудшие результаты как физического, так и психологического/социального характера, что обусловлено особенностями техники оперативного лечения таких больных, высокой частотой стомирования, тяжестью течения послеоперационного и реабилитационного периодов. Наиболее значимые параметры физического и психологического функционирования получены у больных «нехирургических» (3-5) групп наблюдения. Наивысшие значения физического и психологического/социального здоровья имели пациенты, получавшие наряду со стандартным медикаментозным лечением, локальную внутрикишечную терапию озоном и ИНБГТ на протяжении года (4 и 5 группы наблюдения). Стандартная общепринятая лечебная программа у представителей 3-ей группы занимает промежуточное положение по величине баллов для большинства параметров качества жизни.

Ключевые слова: резистентность, неспецифический язвенный колит, качество жизни.

Summary

Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Plahotnikov I.A. *Quality of life patients with resistance ulcer colitis.*

The purpose of the study was to analyze the parameters of quality of life two therapy regimes on long period observations on patients with resistance 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 medicament preparation. Patients 4-th group treatment standard medicament preparation with inside ozon. Patients 5-th group treatment standard medicament preparation with inside local impregnation ozon and session hypoxotherapy. Analysis frequencies causes non medicament resistance every other year. All parameters of general questionnaire of Sf-36 for the representatives of «surgical» groups of patients (1-2 groups) showed the worst results both physical and psychological /social character, that is conditioned the features of technique of operative treatment of such patients, high-frequency of colostomies, weight of flow of psychological and rehabilitation periods. The most meaningful parameters of the physical and psychological functioning are got at the patients «unsurgical» (3-5) groups of supervision. The greatest values physical and psychological /social health patients, getting's along with standard medicinal treatment, had, local intrainestinal therapy by ozon and INBGT for a year (4-5 groups of supervision). Standard generally accepted medical program for representatives to 3-it groups are occupied by intermediate position on the size of marks for most parameters of quality of life.

Key words: resistance, ulcer colitis, quality of life.

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

ПНЕВМОНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Е.Н. Мирошникова, Ю.И. Вагина, Г.П. Победенная
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Введение

Внебольничная пневмония является распространенным заболеванием у взрослых. Согласно отчетам Минздрава, заболеваемость пневмонией в Российской Федерации в 2010 г. составила 414,3 на 100 тыс. взрослого населения. За последние годы отмечена тенденция к росту данного показателя. Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (т.е. вне стационара или спустя более 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации), которое сопровождается симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно, гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Целью настоящей работы является анализ современных представлений об этиологии, диагностике, лечении и профилактике внебольничной пневмонии в современных условиях.

Материалом исследования служили современные данные медицинской литературы, в основном, глубиной 5 лет, которые были тщательно проанализированы.

Полученные результаты и их обсуждение

Внебольничная пневмония (ВП) занимает одно из ведущих мест в структуре смертности от инфекционных болезней. Летальность при ВП зависит от тяжести течения и характера изучаемой популяции. Так, у амбулаторных пациентов этот показатель не превышает 1–5 %, а среди госпитализированных в стационар – составляет 8–10 %. Очевидно, объяснением этому является госпитализация пациентов с наличием факторов, которые могут утяжелить течение болезни и ослабить ответ на терапию, или с тяжелыми формами пневмонии. При этом

следует отметить, что наибольшую проблему представляет именно тяжелая ВП, летальность при которой может достигать 40–50 % [1].

Внебольничная пневмония остается не только актуальной медицинской, но и социально-экономической проблемой для развитых стран. Ежегодные затраты на ВП в странах Европы составляют около 10 млрд. евро. Прямые затраты на ВП в США, по расчетным данным экспертов, превышают 17 млрд. долл. в год. По данным проспективного клинико-экономического исследования, выполненного в РФ в 2006–2007 гг., медиана прямых затрат на лечение одного госпитализированного пациента с ВП составила 10610 руб., а у лиц с тяжелым течением заболевания, наличием осложнений и неблагоприятных факторов риска достигала 54 751 руб. [2].

В связи с этим, быстрая и точная диагностика заболевания, определение тяжести течения, своевременное начало и адекватный выбор антимикробных препаратов (АМП) для пациентов с ВП являются важными предикторами благоприятного прогноза и сокращения затрат на медицинскую помощь данной категории больных. При этом знание спектра ключевых возбудителей и их чувствительности к АМП лежит в основе рациональной эмпирической антимикробной терапии ВП. Среди этиологических вариантов ВП описано более 100 микроорганизмов. Частота их встречаемости зависит от региональных особенностей и эпидемиологической обстановки, особенностей самих пациентов (возраст, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.) [2].

В большинстве случаев достоверно установить причинный микроорганизм не представляется возможным. Связано это с разнообразными факторами, как субъективными (нарушение условий сбора и транспортировки мокроты, самолечение), так и объективными (отсутствие продуктивного кашля, невозможность идентификации внутриклеточных возбудителей стандартными методами, употребление продуктов питания, содержащих примеси АМП, необходимость быстрого начала лечения в условиях отсутствия бактериологической лаборатории и т. д.) [3].

Знание вероятного этиологического фактора ВП играет первостепенную роль в определении тактики ведения больных. Сложность и длительный срок этиологической диагностики при необходимости быстрого начала лечения, с одной стороны, и постоянно изменяющаяся картина резистентности микроорганизмов с другой, привели к тому, что в течение последних 20 лет практи-

чески постоянно ведутся исследования по определению спектра и резистентности CARPI-патогенов (pathogens Causing Community-Acquired Respiratory Tract Infections) [3].

Наиболее типичным возбудителем ВП является *Streptococcus (S.) pneumoniae*. В качестве этиологического фактора, по данным разных авторов, он выступает в 35–90% всех случаев ВП. Его встречаемость практически не зависит от возраста, сопутствующей патологии, состояния иммунитета, сезонности и т. д. Этиологический вклад в развитие ВП, особенно у пациентов в возрасте до 60 лет, вносят внутриклеточные микроорганизмы (*Chlamydophilaspp.* и *Mycoplasma (M.) pneumoniae*). У пожилых пациентов и лиц, имеющих сопутствующие заболевания, а также у курильщиков значительно возрастает вероятность наличия *Haemophilus (H.) influenzae* [4].

Важно подчеркнуть, что нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или ко-инфекция, которая может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей (например, *S.pneumoniae*, *H.influenzae* или *M. pneumoniae*), так и их сочетанием с респираторными вирусами и грибковой инфекцией [42] (см. рис.1).



Рис. 1. Специфические возбудители, которые были выявлены среди взрослых госпитализированных больных [42].

Определенную роль в этиологии ВП могут играть респираторные вирусы: гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный, метапневмовирус человека, бокавирус и др., которые, по данным ряда исследований, выявляются у 30 % пациентов с подтверж-

денной ВП. В 2016 г. было зарегистрировано 15 очагов ВП в РФ, причем, практически во всех очагах из материала от больных ВП выделялись вирусы (гриппа, парагриппа, коронавирусы и др.) [5]. При анализе эпидемического сезона 2016–2017 гг. пик ВП совпал с таковым заболеваемости гриппом на 2 недели 2017г. Это может говорить о большом удельном весе пневмоний, которые развиваются не как осложнения гриппа, а как первичное заболевание.

В то же время, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, среди 2259 пациентов с ВП, требовавшей госпитализации, в 62% случаев не было обнаружено ни одного патогена, у 22 % пациентов был выявлен только вирусный патоген и только у 5,5 % больных был обнаружен *Str. pneumoniae* (см. рис. 2) [44].

Выявлены специфические возбудители в %



Рис. 2. Частота выявления патогенов по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США

Согласно полученным данным, вирусы приобретают все большее значение в палитре этиологических факторов ВП. Следует отметить, что в большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением, однако, у лиц пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующих бронхолегочных заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, нередко угрожающих жизни осложнений [6].

В оценке вероятности наличия того или иного возбудителя ВП может помочь дифференцировка пациентов по возрасту, наличию

сопутствующей патологии и тяжести течения. Так, для пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний и при нетяжелом течении ВП основными возбудителями являются пневмококки и «атипичные» микроорганизмы. Для пожилых пациентов или пациентов, имеющих сопутствующую патологию, характерными являются пневмококк, гемофильная палочка и представители семейства энтеробактерий.

Решение данного вопроса осложняется отсутствием до настоящего времени «золотого» стандарта диагностики ВП, клинические проявления которой, как правило, оказываются сходными с небактериальными инфекциями нижних дыхательных путей (острого бронхита). При этом в структуре инфекций дыхательной системы ВП занимает скромные 4 %. Так, из 10 взрослых остролихорадящих больных, которых в течение 1-2 недель беспокоит кашель с гнойной мокротой, в 9 случаях пневмония отсутствует [3].

В связи с этим, очевидно, необходимо знание унифицированных критериев диагноза ВП. Согласно данным Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, диагноз ВП считается установленным при наличии рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и не менее 2-х клинических признаков из числа следующих:

1. Острое лихорадочное начало с температурой тела более 38°C;
2. Кашель с мокротой;
3. Фокусы крепитации, мелкопузырчатых хрипов, бронхиального дыхания, притупление перкуторного звука;
4. Лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ и/или сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

В случаях наличия очевидной клинической симптоматики и невозможности визуализации очагово-инфильтративных изменений в легких при помощи рентгенографии, а также для исключения альтернативных причин, показано проведение компьютерной томографии (метод, обладающий большей чувствительностью). Следует отметить, что от больных при выраженной дегидратации, нейтропении, пневмоцистной пневмонии и на ранних стадиях заболевания (до 24ч) во время рентгенологического исследования органов грудной клетки можно получить ложноотрицательный результат отсутствия инфильтративных изменений. Ложноположительные

результаты могут быть обусловлены наличием альтернативных причин очагово-инфильтративных изменений. В подобных случаях и показано проведение компьютерной томографии органов грудной клетки, а также исследование биомаркеров воспаления, в частности, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. Показано, что наиболее высокая концентрация СРБ отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, а уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода [3].

При наличии у пациента пневмонии врачу предстоит ответить на ряд ключевых вопросов по тактике ведения:

1. Место лечения (амбулаторно, терапевтическое отделение стационара, отделение интенсивной терапии (ОИТ).
2. Выбор первоначального антибиотика.
3. Оценка эффективности проводимой антибактериальной терапии (АБТ).
4. Продолжительность АБТ.

Выбирая место лечения, необходимо осознавать, что «госпитализация ради госпитализации» является не только напрасной экономической нагрузкой на всю систему здравоохранения, но и может сказаться негативно на пациенте, т. к. увеличивает вероятность госпитальных инфекций.

Критерии для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии:

- острая дыхательная недостаточность ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст. при дыхании атмосферным воздухом, признаки утомления дыхательной мускулатуры);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление – АД < 90 мм рт. ст., диастолическое АД < 60 мм рт. ст., олигурия, необходимость в вазопрессорных препаратах более 4 час.);
- острая почечная недостаточность с необходимостью проведения диализа;
- выраженный синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- выраженные нарушения сознания;
- тяжелые септические осложнения;
- необходимость проведения искусственной вентиляции легких;

- вовлечение в процесс более 2-х долей легких;
- быстрое увеличение пневмонического фокуса на рентгенограмме (на 50% в течение 48 ч).

Таблица 1

Критерии для госпитализации в терапевтическое/пульмонологическое отделение[3]

Группы возможных показаний для госпитализации	Критерий, подтверждающий необходимость госпитализации
Демографические и социальные показания	Возраст старше 65 лет, невозможность обеспечения помощи в домашних условиях
Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и декомпенсации функций внутренних органов	ХОБЛ, ХСН, ХПН, хроническая печеночная недостаточность, алкоголизм, иммунодефицитные состояния
Распространенность процесса и наличие осложнений	Включение в процесс более 1 доли, сепсис, плеврит, абсцедирование
Тяжесть общего состояния	Изменение сознания, нестабильность гемодинамики, ЧДД более 30/мин, ЧСС более 125/мин, температура тела менее 35°C, более 40°C, сатурация кислорода (SpO ₂) менее 90%
Лабораторные показатели	Гемоглобин менее 100 г/л, лейкопения менее 4x10 ⁹ /л, лейкоцитоз более 20x10 ⁹ /л, гематокрит менее 30%, мочевины крови более 7 г/л
Ответ на начальную АБТ	Отсутствие ответа в течение 3 сут.

Практическую помощь в оценке тяжести ВП также могут оказать оценочные шкалы. Для ориентировочной оценки больше подходит шкала CURB-65 (С – нарушение сознания, U – уровень мочевины >7 ммоль/л, R – ЧДД >30/мин, B – систолическое АД <90 мм рт. ст., диастолическое АД <60 мм рт. ст., возраст >65 лет) или ее редуцированный вариант CRB-65[3].

Оценка признаков происходит по двоичному принципу (отсутствие = 0, наличие = 1) (см. табл. 2).

Таблица 2

Шкала CURB-65 и подсчет результатов

Показатель	Баллы
С-нарушение сознания	1
U- азот мочевины более 7 ммоль\л	1
R- ЧДД более 30\мин	1
B- САД менее 90, ДАД менее 60 мм рт.ст.	1
Возраст более 65 лет	1

Пациентов распределяют на 3 группы: могут лечиться амбулаторно (низкий риск смертельных исходов), подлежат госпитализации в терапевтический/пульмонологический стационар, должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – табл. 3.

Таблица 3

**Тактика ведения пациентов в зависимости от результатов
Шкалы CURB-65**

Сумма баллов по шкале	Тактика ведения пациентов
0	
1	Амбулаторное лечение
2-3	Госпитализация
4-5	Госпитализация в ОРИТ

Установив диагноз ВП и определив место лечения пациента, необходимо как можно раньше начать АБТ, т. к. раннее начало терапии позволяет значительно снизить риск развития осложнений и летальность[7].

Первоначальная АБТ назначается эмпирически, что заставляет особенно тщательно подходить к выбору АБП. Однако, такой подход не означает отказ от попытки идентификации возбудителя (особенно в случаях тяжелого течения пневмонии), поскольку определение этиологического фактора может оказать влияние на исход заболевания. Также к преимуществам направленного этиотропного лечения можно отнести сокращение количества назначаемых препаратов, снижение стоимости лечения, уменьшение числа побочных эффектов терапии и потенциала селекции резистентных штаммов микроорганизмов. Среди требований к оптимальному антибактериальному препарату (АБП) для лечения ВП выделяют:

1) высокую активность против большинства наиболее часто встречающихся и наиболее вероятных микроорганизмов с учетом меняющейся резистентности;

2) высокая биодоступность и создание эффективных концентраций в легочной ткани;

3) низкие токсичность и частота развития побочных эффектов;

4) простота приема, обеспечивающая приверженность пациента терапии;

5) оптимальное соотношение цена/эффективность.

Первые 2 пункта являются приоритетными. Достаточно часто в терапевтической практике сталкиваются со случаями неадекватного выбора первоначального АБП. Наиболее распространенными ошибками являются назначение сульфаниламидов, ципрофлоксацина и гентамицина, а также пероральных форм ампициллина и эритромицина.

Если учитывать, что в большинстве случаев ВП вызывается пневмококком, гемофильной палочкой и «атипичными» возбудителями, предпочтения в назначении должны отдаваться β -лактамным антибиотикам и макролидам (табл. 4).

Среди пенициллинов ведущее место сегодня принадлежит амоксицилину или его комбинациям с ингибиторами β -лактамаз (клавулановой кислотой и сульбактамом), т. к. он оказывает прямое бактерицидное действие на широкий спектр грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных микроорганизмов, включая резистентные штаммы. Кроме того, по сравнению с другими пенициллиновыми антибиотиками, амоксициллин обладает лучшими фармакокинетическими свойствами, в частности, большей биодоступностью при приеме внутрь, возможностью одновременного приема с пищей, молоком, меньшей степенью связывания белками плазмы и др.

В случаях подозрения на пневмонию, вызванную «атипичными» возбудителями, или при непереносимости β -лактамов, необходимо назначать так называемые «современные» макролиды, т. е. макролиды с улучшенной фармакокинетикой: кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, спирамицин (термин «современные» приходится употреблять с известной оговоркой, т. к., например, спирамицин используется уже более 50 лет). Основными достоинствами макролидов, позволяющими им сохранять ведущие позиции в лечении респираторных инфекций, являются хорошая переносимость и высокая эффективность при

острых неосложненных инфекциях, сравнимая с эффективностью β -лактамов, макролиды проникают внутрь клеток макроорганизма, в результате чего могут воздействовать на внутриклеточные бактерии.

Таблица 4

Рекомендации по эмпирической АБТ [8]

Группа	Основные возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Нетяжелая пневмония у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 месяца АМП бол. 2 дней.	Амбулаторные пациенты S.pneumoniae M.pneumoniae C. pneumoniae H. influenzae	Амоксициллин или макролид внутрь (на данный момент предпочтение следует отдавать 16- членным макролидам) NB! На данный момент рекомендовано использование диспергируемых пероральных форм с улучшенной ФК.
Нетяжелая пневмония у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимавших за последние 3 месяца АМП бол. 2 дней.	S.pneumoniae M.pneumoniae C. pneumoniae H. influenzae S. aureus Enterobacteriaceae	Амоксициллин\клавуланат Амоксициллин\сульбактам+ макролид внутрь Или респираторный фторхинолон внутрь.
Нетяжелая пневмония (отделение общего профиля)	Госпитализированные пациенты S. pneumoniae H. influenzae C. pneumoniae S. aureus Enterobacteriaceae	Амоксициллин в\в или в\м Ампициллин в\в или в\м Амоксициллин\клавуланат в\в Амоксициллин\сульбактам в\в или в\м Цефотаксим в\в или в\м Цефтриаксон в\в или в\м Эртапенем в\в или в\м + макролид в\в или в\м или внутрь или респираторный фторхинолон в\в
Тяжелая пневмония (ОРИТ)	S.pneumoniae Legionellaspp. S. aureus Enterobacteriaceae	Амоксициллин\клавуланат в\в Цефотаксим в\в Цефтриаксон в\в Эртапенем\дориценем в\в+ макролид в\в или внутрь Или респираторный фторхинолон в\в+цефотаксим\цефтриаксон в\в

Полусинтетические макролиды (азитромицин, кларитромицин, рокситромицин) отличаются от природных более высокой ак-

тивностью против гемофильной палочки и грамположительных кокков, а также пролонгированной фармакокинетикой. В то же время, природные 16-членные макролиды могут сохранять активность против резистентных к эритромицину и полусинтетическим макролидам пневмококкам и пиогенным стрептококкам [8].

Альтернативными АБП являются респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), т. к. они успешно сочетают в себе антипневмококковую активность с действием на внутриклеточных возбудителей и при этом имеют практически нулевой профиль резистентности [8]. Для случаев тяжелого течения ВП имеются данные о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β -лактамного антибиотика и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами [1]. Однако, подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является комбинация респираторных фторхинолонов или макролидов с цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), что позволяет максимально перекрыть спектр вероятных возбудителей. Подобная схема позволяет быть уверенным в адекватности терапии как при наличии пневмококка и золотистого стафилококка (включая большинство резистентных к пенициллинам штаммов), так и энтеробактерий и внутриклеточных возбудителей.

Для оценки эффективности стартовой АБТ во всех случаях назначения АБП актуальным остается «правило 48–72 часов» – именно в этот промежуток времени врач должен определить, является ли назначенный антибиотик эффективным.

Основные **критерии эффективности** в эти сроки: снижение температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются лихорадка и интоксикация, или симптоматика прогрессирует, необходимо пересмотреть тактику АБТ и, в случае амбулаторного лечения, повторно оценить целесообразность госпитализации пациента – табл. 5.

Таблица 5

Выбор АБТ при неэффективности стартового режима терапии[1]

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролиды, доксициклин	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>)
Амоксициллин/клавуланат	Макролиды, доксициклин, респираторные фторхинолоны	Возможны «атипичные» микроорганизмы (<i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>)
Макролиды	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или грам(-) бактерии

С целью обеспечения большей комфортности лечения, сокращения пребывания в стационаре и снижения затрат на лечение при получении адекватного ответа в течение 48–72 ч на парентеральное введение АБП возможен переход с парентерального на оральный путь введения («ступенчатая терапия»). Наиболее оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование 2-х форм (парентеральной и пероральной) одного и того же антибиотика. Для ступенчатой терапии предпочтение отдается препаратам, имеющим как парентеральную, так и пероральную формы выпуска: кларитромицину, азитромицину, спирамицину, амоксициллин/клавулановой кислоте, левофлоксацину, моксифлоксацину, цефуроксиму. Для принятия решения о смене пути введения АБП необходимо учитывать следующие критерии:

- нормализация температуры тела ($<37,5^{\circ}\text{C}$ при 2-кратном измерении с интервалом в 8 ч);

- редукция одышки;
- отсутствие нарушений сознания;
- положительная динамика других симптомов;
- отсутствие проблем с ЖКТ, препятствующих всасыванию;
- согласие пациента.

Одним из ключевых пунктов тактики ведения пациентов с ВП является длительность АБТ, что важно как с экономической точки зрения, так и с точки зрения снижения вероятности негативных последствий для пациента. К сожалению, в практике довольно часто ($>50\%$ случаев) превалирует подход к оценке достаточности АБТ с точки зрения нормализации рентгенологической картины. Однако следует учитывать тот факт, что сроки исчезновения рентгенологических признаков ВП в значительной степени отстают от сроков клинического выздоровления.

Клинические критерии достаточности АБТ при ВП:

- температура тела $<37,5^{\circ}\text{C}$ (в течение 3-х дней);
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания – менее 20/мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$;
- отсутствие отрицательной рентгенологической динамики.

Неэффективность АБТ в современных условиях может быть связана с развившейся антибиотикорезистентностью. Проводимые исследования устойчивости бактериальной флоры к АБП показали, что ее резистентность к амоксициллину, не превышает 16 % в случае *Str. pneumoniae* и 10–12% - в случае *H. influenzae*[5]. Менее благоприятные тенденции прослеживаются при анализе резистентности *S. pneumoniae* к макролидам. За последнее десятилетие резистентность возбудителя к 14- и 15-членным макролидам выросла с 6 до 43 % (табл. 6).

Таблица 6

Динамика резистентности *S. Pneumoniae* к макролидам в Москве и регионах РФ[7]

Публикация	14- и 15-членные макролиды	16-членные макролиды Клиндамицин
Различные регионы РФ, 2006–2009 ¹	6,4	4,3
Москва, 2004–2007 ²	11,4	8,9
Москва, 2009–2013 ³	26,0	20,0
Санкт-Петербург, 2010–2013 ⁴	32,8	14,8
Различные регионы РФ, 2014 ⁵	15,5	9,0
Различные регионы РФ, 2015 ⁶	43,2	-

Примечания. ¹ Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2010;12:1–13. ² Савинова Т.А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия. 2010;55:12–20. ³ Mayanskiy N., et al. Int. J. Infect. Dis. 2014;20:58–62. ⁴ Калининградская О.С. и соавт. Антибиотики и химиотерапия. 2015;1–2:10–18. ⁵ Козлов Р.С. и соавт. КМАХ. 2015;1(3):217–26. ⁶ Kozlov R., et al. Infect. Dis. Ther. 2016;5:139–53.

У 16-членных макролидов уровень резистентности, в целом, в 2 раза ниже. Согласно позиции профессора Сидоренко С.В. и соавт. [7], при 30–40 % устойчивости необходимо пересмотреть место макролидных антибиотиков в эмпирической терапии в неболничных инфекций. На сегодняшний день макролиды нельзя рассматривать как надежные антипневмококковые и антигемофильные препараты. В недавно утвержденных Евразийских клинических рекомендациях (декабрь 2016г.) [7] определены аспекты увеличения биодоступности и переносимости аминопенициллинов – это использование лекарственных форм антибиотиков, обеспечивающих максимально полную и быструю абсорбцию в желудочно-кишечном тракте. К ним относятся, например, диспергируемые таблетки, в которых биодоступность амоксициллина может составлять до 93–95%.

Согласно заключению международных профессиональных сообществ, таких как British Thoracic Society и IDSA, все пациенты с установленным клиническим диагнозом пневмонии должны получать

антибиотик, а в некоторых случаях пневмония может потребовать одновременно антибактериальной и противовирусной терапии. В связи с этим обращает на себя внимание новая научная работа японских ученых по изучению противовирусной активности джозамицина [9], которая показала выраженный противовирусный эффект 16-членного макролида джозамицина при инфицировании экспериментальных животных летальной дозой вируса гриппа А / H1N1.

Согласно выводам авторов, джозамицин ингибирует репликацию вируса гриппа А, в т.ч. самые опасные с точки зрения летальности его штаммы, препятствует развитию заболевания, значительно повышает уровень выживаемости при гриппе (уровень выживаемости мышей в группе составил 80,9 % при введении летальной дозы), а также защищает легкие от цитотоксического действия. Сочетание антибактериальных свойств с потенциально противовирусным действием выделяет джозамицин в группе макролидов, особенно принимая во внимание сложную дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной пневмонии.

Джозамицин является природным 16-членным макролидом, который продуцируется грибом *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus*. Механизм бактериостатического действия джозамицина связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке вследствие связывания с 50S субъединицей рибосомы. Джозамицин метаболизируется в печени, главным образом, путем гидроксилирования с образованием нескольких метаболитов, один из которых обладает слабой антибактериальной активностью. Максимальных значений концентрация в сыворотке крови достигается через 0,75 ч и составляет 2,74 мг/кг, AUC 4,2 мкмоль/чЧл.

Преимуществом джозамицина является низкий уровень связывания с белками плазмы – 15%, тогда как у рокситромицина данный показатель достигает 90 %. Экскреция джозамицина осуществляется преимущественно через билиарную систему. Менее 20% активного препарата обнаруживается в моче. Его период полувыведения из организма составляет в среднем 1-1,5 ч, у пожилых людей может возрастать до 3,5 ч.

Согласно проведенным российскими учеными исследованиям чувствительности бактериальной флоры к антибиотикам ПеГАС-III (2006–2009 гг.), выявлено, что джозамицин обладает максимальной активностью среди всех макролидов в отношении *S. pneumoniae*.

Среди положительных эффектов применения 16-членных макролидов, и в частности джозамицина, отмечается их большая безопасность по сравнению с 14- и 15-членными. Так, они в меньшей степени воздействуют на печеночные оксидазы, а значит, реже вызывают неблагоприятные взаимодействия со многими лекарственными средствами, в частности с теофиллинами, антиаритмическими средствами, дигоксином, иммуностропными средствами и др. Получены данные о значимо менее выраженном ингибирующем влиянии джозамицина на микросомальные ферменты печени. Кроме того, 16-членные макролиды, в частности, джозамицин, практически лишены прокинетического действия, свойственного другим представителям данной фармакологической группы.

Для повышения эффективности и безопасности антибактериальных препаратов рекомендуется использовать современные растворимые формы с улучшенной фармакокинетикой. Так, зарегистрирована новая растворимая диспергируемая форма джозамицина для энтерального использования с улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой – Вильпрафен Соллютаб®. Главный принцип технологии «соллютаб» – контролируемое высвобождение активных веществ, обеспечиваемое микрочастицами, состоящими из активного вещества, связанного с неактивным наполнителем.

В связи с большим медико-экономическим значением ВП особую актуальность приобретает неспецифическая и специфическая профилактика ее возникновения. Важное место в снижении заболеваемости и смертности от ВП занимает вакцинопрофилактика. С целью профилактики ВП в настоящее время в РФ используются пневмококковая (ПКВ13) и гриппозная вакцины. Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется тем, что *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на эффективную АБТ, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. Вакцина ПКВ13 включает серотипы *S. pneumoniae*, значимые на территории РФ, к которым растет антибиотикорезистентность (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F серотипы пневмококка) [10].

Вакцинация против пневмококковой инфекции позволяет снизить высокие экономические издержки и смертность от ВП. В РФ вакцинация против пневмококковой инфекции рекомендована взрослым старше 50 лет и лицам из групп риска.

Заболеваемость ВП снижает и иммунизация против гриппа. С учетом превалирования вирусов среди современных этиологических агентов пневмоний особую актуальность в профилактике их возникновения приобретает вакцинация гриппозными вакцинами [10].

Выводы

Таким образом, до настоящего времени внегоспитальная пневмония остается заболеванием, интегрирующим многие направления ее изучения и интересы многих исследователей. Современные научные достижения и рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмонии позволяют снизить частоту случаев возникновения заболевания, продолжительность госпитального этапа лечения пациентов с ВП, повысить эффективность терапии и прогноз для пациентов.

Литература

1. Современные рекомендации по ведению больных внебольничной пневмонией / А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич // Фарматека. – 2014. – № 3. – С. 15–17.
2. Расчет прямых затрат у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией: результаты проспективного исследования / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 2. – С. 8–15.
3. Диагностика и лечение внебольничной пневмонии. Практические рекомендации / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, М.А. Куценко // РМЖ. – 2014. – № 25. – С. 1810–1820
4. Представления врачей поликлиник об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / С.А. Рачина, С.Н. Козлов, Е.А. Иделевич [и др.] // Пульмонология. – 2004. – С. 6–12.
5. Антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2017. – № 10. – С. 15–24.
6. Хамитов Р.Ф. Внебольничные пневмонии у пожилых / Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – № 8. – С. 34–38.
7. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / С.В. Яковлев, С. В. Сидоренко, В.В. Рафальский, Т.В. Спичак. – 2016. – 144 с.
8. Яковлев С.В. Стратегия и тактика рационального применения антибиотиков / С.В. Яковлев // Consilium medicum. – 2013. – С. 3–4.
9. Leucomycin A3, a 16-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A virus infection and disease progression / R. Sugamata, A. Sugawara, T. Nagao [et al.] // J. Antibiot. (Tokyo). – 2014. – Vol. 67(3). – P. 213–22.

10. Брико Н.И. Вакцинация - решающая мера снижения бремени, связанного с инфекционными болезнями среди взрослых лиц / Н.И. Брико // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2013. - № 4. - С. 56-66.

11. Сидоренко С.В. Популяционная структура пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину и перспективы антипневмококковой вакцинации для сдерживания распространения антибактериальной резистентности / С.В. Сидоренко, Т.А. Савинова // *Антибиотики и химиотерапия*. - 2011. - № 5-6. - С. 11-18.

12. Эпидемиологическая значимость вакцинопрофилактики гриппа. Отечественная гриппозная вакцина последнего поколения / Е.П. Селькова, Т.А. Гренкова, Н.В. Гудова, Н.А. Полежаева // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2014. - № 5. - С. 74-80.

13. Руженцева Т.А. Выбор тактики ведения пациентов при внебольничной пневмонии / Т.А. Руженцева, А.А. Плюскирева // *Терапия*. - 2016. - № 1 - С. 10-15

14. Цамлагова О.Т. Особенности внебольничных пневмоний у госпитализированных больных в РСОО / О.Т. Цамлагова, Т.Я. Патагонова, Л.В. Болиева // *Сборник тезисов по материалам Национального Конгресса терапевтов*. - 2017. - С. 17-18.

15. Брусин С.И. Летальная внебольничная пневмония: есть ли свет в конце тоннеля? / С.И. Брусин, Ю.С. Филатова, Л.Ю. Кузнецова // *Сборник тезисов по материалам 27 Национального Конгресса по болезням органов дыхания*. - 2017. - С. 103.

16. Шаймуратов Р. И. Влияние выбора стартовых антибактериальных препаратов на исход внебольничной пневмонии / Р.И. Шаймуратов, А.А. Визель // *Сборник тезисов по материалам 27 Национального Конгресса по заболеваниям органов дыхания*. - 2017. - С. 104.

17. Иммунизация противогриппозной вакциной и исходы внебольничных пневмоний / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, Е.В. Маркова, М.В. Сулима // *Сборник тезисов по материалам 27 Национального Конгресса по заболеваниям органов дыхания*. - 2017. - С.108.

18. Применение пневмококковой вакцины у военнослужащих / М.А. Журкин, К.Д. Жоголев, С.Д. Жоголев [и др.] // *Сборник тезисов по материалам 27 Национального Конгресса по заболеваниям органов дыхания*. - 2017. - С. 111.

19. Современная этиология тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / М.А. Журкин, В.В. Иванов, М.А. Харитонов [и др.] // *Сборник тезисов по материалам 27 Национального Конгресса по заболеваниям органов дыхания*. - 2017. - С.112-113.

20. Круглякова Л.В. Критерии диагностики внебольничной пневмонии / Л.В. Круглякова, Е.В. Маркова, Е.В. Выюнова // *Сборник тезисов Национального конгресса терапевтов*. - 2016. - С. 124.

21. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: алгоритмы ведения больного / А.И. Синопальников // Фарматека. – 2011. – № 11. – С.43-48.
22. Синопальников А.И. Диагностика и лечение тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: основные положения / А.И. Синопальников // Фарматека. – 2015. – № 6. – С. 34-37.
23. Брико Н.И. Вакцинация - решающая мера снижения бремени, связанного с инфекционными болезнями среди взрослых лиц / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 56-66.
24. Рачина С.А. Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии / С.А. Рачина, Р.С. Козлов // Пульмонология. – 2010 - № 5. - С.5-14.
25. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2 / [Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В.]. – 2007. – 608 с.
26. Ноников В.Е. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии / В.Е. Ноников // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 5.- С. 10-3.
27. Ноников В.Е. Диагностика и алгоритм лечения внебольничной пневмонии / В.Е. Ноников, С.А. Евдокимова // Фарматека. – 2012. – № 15. – С. 24-27.
28. Распопина Н.А. Антибактериальная терапия внебольничных пневмоний / Н.А. Распопина // Медицинский вестник. – 2013. – № 27- С.45-49.
29. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония, не отвечающая на антибактериальную терапию / А.И. Синопальников // Фарматека. – 2014. – № 15. – С.67-71.
30. Современные подходы к специфической профилактике пневмококковой инфекции: кому, когда, что? / И.В. Андреева, О.У. Стецюк, Р.С. Козлов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 5. – С.58-64.
31. Зубков М.Н. Характеристика ведущих возбудителей внебольничных пневмоний / М.Н. Зубков // Медицинский вестник. -2008. – № 2 – С. 23-34.
32. Деньгин В.В. Амбулаторное лечение внебольничной пневмонии / В.В. Деньгин // Фарматека. – 2008. – № 10. – С. 56-60.
33. Мухина М.А. Принципы антибиотикотерапии внебольничной пневмонии / М.А. Мухина, Ж.А. Галеева // Фарматека. – 2006. – № 16. – С.13-15.
34. Харит С.М. Вакцинация: современные возможности снижения заболеваемости / С.М. Харит // Фарматека. – 2014. – № 3. – С. 84-88.
35. Лобзин Ю.Р. Проблемы вакцинопрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения / Ю.Р. Лобзин, С.М. Харит // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 6. – С. 47-54.

36. Результаты оценки эффективности и безопасности конъюгированных пневмококковых вакцин в РФ / С.В. Ильина, О.А. Белецкая, С.У. Сабитов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 6. - С. 16-25.
37. Сергеева И.В. Клинико-лабораторная характеристика больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа / И.В. Сергеева, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. - № 2. - С. 13-16.
38. Особенности течения гриппозной пневмонии / Д.С. Михалик, Л.И. Николаенкова, Г.В. Жуков [и др.] // Земский врач. - 2013. - № 4. - С. 45-48.
39. Хамитов Р.Ф. Внебольничные пневмонии у пожилых / Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова // Вестник современной клинической медицины. - 2014. - № 8. - С. 34-38.
40. Круглякова Л.В. Современные подходы к лечению внебольничных пневмоний / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии органов дыхания. - 2014. - № 3. - С. 44-46.
41. Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии / С.В. Яковлев // РМЖ. - 2013. - № 16. - С. 763-768.
42. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults / S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink [et al.] // Engl. J. Med. - 2015. - Vol. 35. - P. 415-27.
43. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five country surveillance study / D.J. Biedenbach, R.E. Badal, M.Y. Huang [et al.] // Infect. Dis. Ther. - 2016. - Vol. 5. - P. 139-153.
44. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five country surveillance study / D.J. Biedenbach, R.E. Badal, M.Y. Huang [et al.] // Infect. Dis. Ther. - 2016. - Vol. 5. - P. 405.
45. European Respiratory Monograph 63: Community-Acquired Pneumonia / S. Esposito, M.F. Patria, C. Tagliabue [et al.]. - 2014.
46. European Respiratory Society. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 1138-1180.
47. Welte T. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe / T. Welte, A. Torres, D. Nathwani // Thorax. - 2012. - Vol. 67. - P. 71-79.
48. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough / A. Rodriguez, T. Lisboa, S. Blot [et al.] // Intensive Care Med. - 2009. - Vol. 35. - P. 430-438.
49. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in

adults: update. 2009 / W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.C. George [et al.] // *Thorax*. - 2009. - Vol. 64 (Suppl 3). - P. 1-55.

50. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia / R.T. Attridge, C.R. Frei, M.I. Restrepo [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 38. - P. 878-887.

51. File T.M. The science of selecting antimicrobials for community-acquired pneumonia (CAP) / T.M. File // *J. Manag. Care Pharm.* - 2009. - Vol. 15 (Suppl 2). - P. 5-11.

52. Madrid *Streptococcus pneumoniae* Microbiological Group. Clonal spread of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* invasive isolates in Madrid Spain 2007 to 2009 [Text] / I. Rodriguez-Avial, B. Ramos, E. Ríos [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2011. - Vol. 55. - P. 2469-2471.

53. Bébéar C.M. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics / C.M. Bébéar, S. Pereyre, O. Peuchant // *Future Microbiol.* - 2011. - Vol. 6. - P. 423-431.

54. Microbial etiology of community acquired pneumonia and its relation to severity / C. Cilloniz, S. Ewig, E. Polverino [et al.] // *Thorax*. - 2011. - Vol. 66. - P. 340-346.

55. Lew D. A pragmatic approach to community-acquire pneumonia: patients and pathogens. New trends in the management of community-acquired pneumonia: the patient approach / D. Lew. - 2012. - 282 p.

56. *Pneumococcal vaccines the impact of conjugate vaccine* [Text] / G. Siber, K. Klugman, P. Makela. - 2008. - 450 p.

Резюме

Мирошникова Е.Н., Вагина Ю.И., Победенная Г.П. Пневмония: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике.

Внегоспитальная пневмония (ВП) является актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. В связи с этим быстрая и точная диагностика заболевания, определение тяжести течения, своевременное начало и адекватный выбор антимикробных препаратов являются предикторами благоприятного прогноза и сокращения затрат на медицинскую помощь данной категории больных. При этом знание спектра ключевых возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам лежит в основе рациональной эмпирической антимикробной терапии ВП. Большое медицинское и социально-экономическое значение ВП определяет особую актуальность их специфической профилактики. В статье представлены современные данные по этиологической структуре, диагностической и лечебной тактике ведения пациентов с ВП, антибиотикорезистентности базовых возбудителей ВП, специфической профилактике данного заболевания.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, этиология, диагностика, лечение, профилактика.

Summary

Miroshnikova E.N., Vagina Yu.I., Pobedennaya G.P. *Pneumonia: modern approaches to diagnosis, treatment and prevention.*

Community-acquired pneumonia is an actual medical and social-economic problem. As a result, rapid and accurate diagnosis of the disease, the identification of the disease severity, timely treatment and adequate choice of antimicrobial agents are predictors of a favorable prognosis and a reduction in Medicare for this category of patients. At the same time, the knowledge of the spectrum of key pathogens and their sensitivity to antimicrobial drugs underlies rational empirical antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia. The great medical and social-economic importance of the community-acquired pneumonia determines the special actuality of their specific prevention. The article presents modern information on the etiologic structure, diagnostic and therapeutic tactics of managing patients with community-acquired pneumonia, antibiotic resistance of the basic pathogens of the community-acquired pneumonia, specific prevention of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, etiology, diagnostics, treatment, prevention.

Рецензент: к.мед.н., доц. Е.А. Холина

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. Указывается (при наличии) связь работы с научными планами, программы, темами.

7. В конце публикуются резюме и ключевые слова (3-5 слов или словосочетаний) на двух языках (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 латиницей), 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.

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, 2018. - Выпуск 3 (147). - 144 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: 072-126-34-03

Ответственный секретарь выпуска:

канд. мед. наук Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей: siderman@ukr.net

Подписано к печати 13.06.2018 г.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Book Antiqua.

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 17,5.

Тираж 100 экз. Заказ 54.

Цена договорная.