

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 4 (160)**

**Луганск  
2020**

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

**Сборник рекомендован к печати Ученым советом ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» ЛНР (протокол № 7 от 08.10.2020).**

**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.**

Сборник внесен 27.11.2018 г. в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Луганской Народной Республики (протокол №9 от 26.11.2018 г.)

© ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ», 2020

## **PROBLEMS OF ECOLOGICAL AND MEDICAL GENETICS AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

### **Volume 160, № 4**

**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 № 7 from 08.10.2020).**

**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, 2020

### **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** (Ростов-на-Дону, РФ);  
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. (Rostov-on-Don);  
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 |
|----------------------|---|

### ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

|                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Азаб Хусейн Ахмед, Торба А.В., Родович В.В., Концев Г.П., Азаб С.А. Трансвагинальная и трансректальная пункционная биопсия режущей иглой при новообразованиях таза.....</i> | 8  |
| <i>Благинина И.И., Реброва О.А., Покрышка И.И., Куринный А.Б. Гранулематозный полиангиит (болезнь Вегенера): клинический случай с неблагоприятным исходом.....</i>             | 12 |
| <i>Бобровицкая А.И., Безкаравайный Б.А., Захарова Л.А., Карачаева Е.С. Эффективность противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С у детей.....</i>         | 27 |
| <i>Брежнева Е.Б., Сониная Е.В., Чуменко О.Г. Лечение артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом.....</i>                                                         | 31 |
| <i>Зубов А.Д., Зятёва А.П., Азаб Хусейн Ахмед. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19 и возможные пути ее коррекции.....</i>                          | 36 |
| <i>Исмаилова Е.С., Липатникова А.С., Сысойкина Т.В. Легочная недостаточность и артериальная гипертензия, как «маска» системной склеродермии.....</i>                           | 43 |
| <i>Коломиец В.И., Брежнева Е.Б., Лысоголов Б.Н., Манохина О.Ю. Диагностика синдрома Гудпасчера.....</i>                                                                        | 47 |
| <i>Кравцова Т.В., Кречина Е. В., Голобокова О.В. Хронический алкоголизм у женщин, как медико-социальная проблема и возможные пути ее решения.....</i>                          | 59 |

|                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Мироненко Т.В., Бондаренко В.С.</b> Новые направления в вопросах этиологии и патогенеза рассеянного склероза.....                                                                                                               | 65  |
| <b>Мухин И.В., Ляшенко Е.Г.</b> Анализ эффективности длительного лечения пылевой хобл с дислипидемией при использовании медикаментозных и не медикаментозных направлений.....                                                      | 79  |
| <b>Налётова О.С.</b> Динамика макрофагально-фагоцитирующего звена у больных хроническим некалькулёзным холециститом на фоне хронического тонзиллита при лечении с включением циклоферона.....                                      | 89  |
| <b>Одуд А.М., Торопчин В.И., Одуд А.А., Одуд Ю.С.</b> Роль эхокардиографии в дифференциальной диагностике невинных шумов сердца.....                                                                                               | 94  |
| <b>Перфильева М.Ю.</b> Влияние супернатантов культур моноцитов и лимфоцитов на размножение грамотригативных бактерий.....                                                                                                          | 100 |
| <b>Приставко Т.М., Алешина Р.М., Берест И.Е.</b> Клиническая эффективность терапии паратонзиллита в стадии абсцедирования с применением полиоксидония.....                                                                         | 109 |
| <b>Рёброва С.А.</b> Клинико-инструментальные особенности больных молодого и среднего возраста с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва нетравматической аневризмы.....                                              | 117 |
| <b>Синявский В.В.</b> Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора.....                                                                    | 127 |
| <b>Сонина Е.В., Брежнева Е.Б., Чуменко О.Г., Сонин Д.Н.</b> Возможность применения препарата железа у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью.....                                                      | 137 |
| <b>Торопчин В.И., Одуд А.М., Сутулов К.В.</b> Эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2-го типа..... | 142 |
| <b>Чуменко О.Г.</b> Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы, сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом.....                                                                                             | 153 |
| <b>Шатохина Я.П.</b> Медико-социальная характеристика иностранных студентов, временно проживающих и обучающихся в ГУ «ЛГМУ», страдающих хроническим некалькулезным холециститом на фоне коморбидной патологии.....                 | 165 |

## ВВЕДЕНИЕ

Выпуск 4 (160) сборника за 2020 год содержит научные статьи сотрудников Астраханского государственного медицинского университета, ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» 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*

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПРОБЛЕМЫ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
И КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**

**ТРАНСВАГИНАЛЬНАЯ И ТРАНСРЕКТАЛЬНАЯ  
ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ РЕЖУЩЕЙ ИГЛОЙ ПРИ  
НОВООБРАЗОВАНИЯХ ТАЗА**

**Хусейн Ахмед Азаб, А. В. Торба, В.В. Родович, Г.П. Копцев,  
С.А. Азаб**

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

**Введение**

Биопсия матки и яичников под контролем TVUS гистологически подтверждает диагнозы аденомиоз, лейомиома и доброкачественные процессы яичника в 84% [1]. Точность диагностики TVUS в перименопаузе с аномальным маточным кровотечением составила 75,6% (6).

TVUS имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (99,1%) для эндометрия толщиной 10,8 мм при оценке 100 женщин с постменопаузальным кровотечением [1]. Биопсия режущей иглой с TVUS-контролем позволила получить достаточный материал для подтверждения опухолей у 200 женщин опухолями таза, причем 190 из 200 (95,0%) были проверены до лечения [2]. TVUS-направленные биопсии тела матки (80 случаев женщин в пременопаузе оказались полезными для назначения гистерэктомии, при аденомиозе [3].

Биопсия с применением трансректального ультразвука (TRUS) подтвердила рецидив карциномы шейки матки у 94% женщин с недиагностической вагинальной цитологией и трансвагинальной биопсией тела матки [3, 4]. Рецидив злокачественных новообразований в области таза выявляется у 62% женщин с абдомино-тазовыми и болями в спине [5]. Было установлено, что обследование TRUS обладает высокой диагностической способностью к синдрому поликистозных яичников среди женщин в возрасте 21–32 лет [6].

Это исследование было направлено на определение точности и безопасности биопсии режущей иглой с TVUS- и TVUS-контролем новообразований полости таза.

**Материалы и методы исследования**

С июля 2015 года по август 2017 года 40 женщин с диагнозом новообразования таза или мышц тазового дна подверглись пунк-

Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии

ционной биопсии для гистологического подтверждения, необходимого для дальнейшего лечения. Клинические лабораторные показатели состояния пациента и риск осложнений были оценены. Лабораторными показателями были: общий анализ крови, протромбиновое время, активированное частичное время тромбопластина. Мы ретроспективно проанализировали извлеченные клинико-патологические данные.

*Процедура биопсии.* Ни у одного из включенных пациентов не было противопоказаний для биопсии. Биопсии под контролем TVUS и TRUS выполняли в положении литотомии с опорожненным мочевым пузырем после стерилизации влагалища и заднего прохода [6]. Использовалось автоматическое биопсийное устройство многократного использования, совместимое с иглой 18-го калибра длиной 15 см. Игла была введена параллельно трансвагинальному зонду УЗИ и была направлена на поражение с помощью прикрепленной направляющей иглы.

Местная анестезия и медикаментозная седация не использовались. Игла для биопсии с ультразвуковым динамическим контролем направлялась, избегая петли кишечника, кровеносные сосуды и мочевого пузыря. После достижения края повреждения и достижения глубины проникновения >2,0 см образцы биопсии были взяты с разных направлений. Все полученные столбики тканей немедленно помещали на стерильную фильтровальную бумагу и фиксировали в 10% растворе формальдегида. Срезы на предметных стеклах из залитых парафином блоков ткани окрашивали гематоксилин-эозином.

После трансвагинальных процедур три стерилизованных ватных шарика были прижаты к местам биопсии для гемостаза. Кровотечение и другие возможные осложнения были проверены после того, как ватные шарики были удалены через 30 минут. Пациенты наблюдались в течение 30 мин – 1 час с мониторингом показателей жизнедеятельности.

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

Из 40 женщин, включенных в исследование, у 39 был TVUS, и у 1 была биопсия под контролем TRUS. Средний возраст составлял 54 года (диапазон 46–69 лет).

Средний размер поражения составлял 5,5 см (1–15 см). 34 поражения были солидными, а шесть – кистозными. Среднее расстояние от кожи до мишени составляло 2,4 см (диапазон 1,4–5,6 см). Среднее

число столбиков ткани биопсии, полученных от каждого пациента, составляло 4,0 (2–7). Образцы были получены из полости малого таза и тазового дна в 18 случаях (45%), культы влагалища в 6 случаях (15%), шейки матки в 2 случаях (5%) и свода влагалища в 13 случаях (32,5%).

Все образцы были адекватны для гистологической оценки и диагностики: 72% (28/39) были определены как первичные, а 13% (5/39) - как метастатическое злокачественное новообразование. Был один случай рака прямой кишки – образцы тканей получены TRUS-управляемой биопсией задней стенки анального канала, (2,5%).

Нами изучены возможности биопсии режущей иглой под TVUS- и TRUS-контролем для выявления злокачественной патологии в области таза. Показано, что в 90% случаев определения объемных процессов с помощью КТ и/или МРТ диагноз подтверждался гистологически.

Аспирационная биопсия TVUS или TRUS имеет несколько преимуществ. Биопсия технически проста и не требует анестезии. Любой из этих двух методов может использоваться в качестве исследования первой линии при оценке женщин с опухолями таза или тазового дна [1-6]. Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Анализ для обеспечения достоверных и надежных диагностических характеристик (чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность, отрицательная прогностическая ценность, точность) требует определения набора переменных для обеспечения монофакторного и многофакторного анализа AUC ROC.

### **Выводы**

1. Пункционная биопсия под ультразвуковой навигацией для гистологической диагностики в режиме реального времени не обременительна для больных и экономически обоснована.

2. Трансвагинальная или трансректальная биопсия под ультразвуковым контролем является надежной и безопасной процедурой для гистопатологической оценки новообразований таза.

### *Литература*

1. Copelan A, Scola D, Roy A, Nghiem HV. The myriad advantages of ultrasonography in image-guided interventions. *Ultrasound Q.* 2016; 32:247–257.
2. Park BK. Ultrasound-guided genitourinary interventions: Principles and techniques. *Ultrasonography.* 2017;36:336–348.
3. Menon S, Sreekumari I. Role of transvaginal ultrasound in the assessment of endometrial pathology in patients with post-menopausal bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6:1376–1380.

4. Park JJ, Kim CK, Park BK. Ultrasound-guided transvaginal core biopsy of pelvic masses: Feasibility, safety, and short-term follow-up. *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206:877–882.

5. Tellum T, Qvigstad E, Skovholt EK, Lieng M. In vivo adenomyosis tissue sampling using a transvaginal ultrasound-guided core biopsy technique for research purposes: Safety, feasibility, and effectiveness. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Feb 8; doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.002. (Epub ahead of print) [

6. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, Chadwick D, Somani BK, Rai BP. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21:153–160

### Резюме

**Азаб Хусейн Ахмед, Торба А. В., Родович В. В., Копцев Г.П., Азаб С.А.**  
Трансвагинальная и трансректальная пункционная биопсия режущей иглой при новообразованиях таза

Цель исследования состояла в том, чтобы определить, позволяет ли аспирационная биопсия, управляемая трансвагинально (TVUS) и трансректально (TRUS), определять характер патологических объемных образований в тазу. У 40 больных с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии выявлены поражения в тазовой области. Всем проведена пункционная биопсия под контролем TVUS или TRUS. Пункционная биопсия под ультразвуковой навигацией для гистологической диагностики в режиме реального времени не обременительна для больных и экономически обоснована. Трансвагинальная / трансректальная биопсия режущей иглой под ультразвуковым контролем безопасна и проста. Она может быть использована для диагностики и дифференциальной диагностики повреждений таза и тазового дна у женщин.

**Ключевые слова:** аспирационная биопсия, таз, трансвагинальное, трансректальное, ультразвуковое исследование

### Summary

**Azab H.A., Torba A.V., Rodovich V.V., Koptsev G.P., Azab S.A.** *Core-needle transvaginal and transrectal puncture biopsy for pelvic neoplasms.*

The aim of the study was to determine whether an core-needle biopsy guided by transvaginal (TVUS) and transrectal (TRUS) is useful for histological confirmation of the pelvis masses. In 40 patients, computed tomography or magnetic resonance imaging revealed lesions in the pelvic region. Everyone underwent a puncture biopsy under the control of TVUS or TRUS. There were no complications after the biopsy. Transvaginal / transrectal core-biopsy under ultrasound guidance is safe and easy. Puncture biopsy under ultrasound navigation for histological diagnosis in real time is not burdensome for patients and economically feasible. It can be used for the diagnosis and differential diagnosis of masses of the pelvis and pelvic floor in women.

**Key words:** aspiration biopsy, pelvis, transvaginal, transrectal, ultrasound.

**Рецензент: д.мед.н., профессор Л.А. Шкондин**

# **ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ПОЛИАНГИИТ (БОЛЕЗНЬ ВЕГЕНЕРА): КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ**

**И.И. Благинина, О.А. Реброва, И.И. Покрышка,  
А.Б. Куринный**

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

*ГУ «Луганская республиканская клиническая больница» ЛНР*

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) (гранулематоз Вегенера) – некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит [13].

В ревматологической практике данная патология встречается достаточно редко. Распространённость в популяции от 25 до 60 случаев на 1 млн населения; наиболее высокая распространённость регистрируется в странах Северной Европы. Следует отметить, что заболеваемость ГПА в европейских странах, по некоторым данным, за последние 30 лет возросла в 4 раза. Возраст дебюта заболевания от 25 до 45 лет, однако до 15% пациентов заболевают в возрасте до 20 лет [9].

Для ГПА характерна двойственность воспалительных реакций: некротизирующий васкулит с одной стороны, и своеобразная гранулематозная воспалительная реакция в органах респираторного тракта с другой стороны, которые развиваются параллельно, проявляя различную степень выраженности в разных органах и системах организма и имеют своеобразие у каждого пациента [10]. У пациентов развивается некротизирующее поражение сосудов всех уровней с преимущественными изменениями в артериях мышечного типа и микроциркуляторного русла с распространением воспаления на все оболочки сосудов (панартериит). В дальнейшем формируются гигантоклеточные гранулемы с последующей их деструкцией или некрозом [5].

Этиологический фактор заболевания не установлен. Однако, следует отметить наличие генетической предрасположенности у лиц

носителей антигенов HLA- DR2, B7, B8. Также в качестве пускового фактора рассматривается роль инфекции (*Staphylococcus aureus*, вирус гепатита С, ВИЧ, цитомегаловирус). Подтверждением этого является то, что наиболее часто дебюту ГПА предшествует острое или хроническое воспалительное заболевание органов респираторного тракта – наиболее часто хроническое поражение ЛОР-органов, которое в среднем за 3,5 года до дебюта наблюдается у 60% больных [3].

Обращает на себя внимание многообразие клинических проявлений ГПА. В дебюте наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути, среднее ухо, глаза. Позже, с генерализацией процесса, присоединяется прогрессирующее поражение внутренних органов, преимущественно, лёгких и почек. В терминальном периоде наблюдается прогрессирующая почечная и легочно-сердечная недостаточность.

Поражение верхних дыхательных путей развивается у подавляющего большинства больных ГПА (более 90%) и, часто становится первым проявлением заболевания, в сочетании с гипертермией (65%), поражением лёгких (25%) и артралгиями (25%). Язвенно-некротический ринит, наблюдающийся у 90% больных, сопровождается жалобами на заложенность носа, сукровичное отделяемое из носа, кровянистые корки, рецидивирующие носовые кровотечения и осложняется перфорацией носовой перегородки с формированием седловидной деформации носа (25%). Более чем у 60% больных ГПА диагностируют различные поражения придаточных пазух: от изолированного гайморита, фронтита, мастоидита до тяжелого деструктивного пансинусита. Формирование подскладочной гранулемы гортани (35%) осложняется стенозом гортани, что может потребовать проведения трахеостомии.

Поражение лёгких при ГПА наблюдается в 60-85% случаев. Оно проявляется мучительным кашлем, кровохарканьем, болью в грудной клетке, одышкой. При рентгенографическом исследовании определяют двусторонние, нередко субплеврально расположенные, узлы или инфильтраты, склонные к распаду и формированию полостей, которые обнаруживают более, чем у половины больных с легочной патологией. В 20% случаев процесс протекает бессимптомно, с отсутствием жалоб на кашель и скудной аускультативной картиной даже при тяжелом поражении [7].

Поражение органа зрения наиболее часто наблюдается в виде конъюнктивита, склерита, эписклерита. Для 25% пациентов с ГПА

характерно развитие псевдотумора орбиты вследствие формирования гранулематоза орбиты с развитием экзофтальма (периорбитальная гранулёма). Распространению гранулематозной ткани в орбиту способствует деструктивный этмоидит. Реже встречается увеит и вторичный дакриоцистит, обусловленный гранулематозным воспалением с затруднением оттока жидкости по слезному каналу, кератит, хемоз и отек диска зрительного нерва, заканчивающийся его атрофией и слепотой. Также могут наблюдаться неврит зрительного нерва и окклюзия центральной артерии сетчатки. Поражение органа зрения приводит к слепоте у каждого пятого больного ГПА.

Вовлечение почек наблюдается у 80% больных ГПА: гломерулонефрит может быть дебютным проявлением васкулита или присоединяться в ходе последующих обострений. Прогрессирование процесса может привести к хронической почечной недостаточности. Поражение периферической нервной системы - асимметричный сенсорно-моторный множественный мононеврит (20- 30%), значительно реже дистальная симметричная полинейропатия. Поражение кожи (25- 35%) - геморрагические или язвенно- геморрагические высыпания преимущественно на коже конечностей. У каждого четвертого больного ГПА одновременно с поражением органа слуха развивается вторичная невропатия V, VII пары ЧМН, также возможно разрушение височных костей, в том числе сосцевидного отростка, с развитием тугоухости.

Наиболее частыми симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта являются боли в животе, диарея, кровотечения. Поражение слизистой оболочки желудка с образованием гранулёмы может напоминать опухолевый процесс, а вовлечение слизистой кишечника с развитием желудочно-кишечного кровотечения, перфорацией стенки кишки является проявлением ишемического энтерита. Поражение поджелудочной железы проявляется острым или хроническим панкреатитом. Суставной синдром у больных ГПА включает мигрирующие артралгии или полиартрит (крупных и мелких суставов) без развития стойкой деформации.

Разнообразие клинической симптоматики ГПА, относящегося к ревматологическим заболеваниям, делает данную патологию предметом изучения клиницистов различных специальностей – отоларингологов, офтальмологов, пульмонологов, нефрологов, невропатологов, дерматологов. В связи с широким спектром представленных клинических симптомов диагностика ГПА является сложной зада-

чей, особенно на раннем этапе заболевания, когда пациенты зачастую обращаются за помощью к специалистам других медицинских специальностей, что замедляет диагностический поиск и, при остром течении васкулита, приводит к вовлечению в патологический процесс жизненно важных систем, развитию полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу. Только в 50% случаев диагноз верифицируют в течение 3-6 месяцев от начала заболевания [8].

Наиболее неблагоприятными прогностическими факторами течения ГПА являются возраст старше 65 лет, креатинин более 150 ммоль/л, наличие поражения желудочно-кишечного тракта (кровотечение, перфорация, панкреатит), кардиомиопатия, отсутствие ЛОР-патологии. Основными факторами, определяющими почечный прогноз, являются степень нарушения функции почек и скорость прогрессирования почечной недостаточности [12].

Классификационные критерии, позволяющие верифицировать диагноз ГПА:

1. Воспаление носа и полости рта (гнойные, кровянистые выделения из носа, язвы в полости рта).
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании (узелки, инфильтраты, полости).
3. Изменения мочи (гематурия, эритроцитарные цилиндры в осадке мочи).
4. Данные биопсии (гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве).

Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [11].

При ГПА выделяют локальную, ограниченную и генерализованную формы заболевания. Локальная форма представляет собой изолированное поражение ЛОР-органов и/или глаз - язвенно-некротический ринит в сочетании с поражением органа слуха, синуситом, подскладочным ларингитом, поражением органа зрения. Она может со временем трансформироваться в генерализованное заболевание. Ограниченная форма характеризуется поражением легких с наличием или отсутствием локальных поражений верхних дыхательных путей, органов слуха и зрения. Для генерализованной формы характерно развитие гломерулонефрита вне зависимости от наличия или отсутствия поражения других органов [6].

Следует отметить, что отдельного лабораторного признака, диаг-

ностически значимого для ГПА, нет. Помимо клинической картины, активность заболевания оценивается по острофазовым показателям (СОЭ, СРБ). У части больных может наблюдаться нормохромная анемия в сочетании с нейтрофильным лейкоцитозом и тромбоцитозом, а при фульминантном течении заболевания – лейкомоидная реакция, азотемия, снижение скорости клубочковой фильтрации [1]. Изменения, наблюдающиеся в клиническом анализе мочи представлены гематурией, эритроцитарной цилиндрурией, протеинурией.

Несмотря на современные возможности диагностики, заключающиеся в определении серологических маркеров ГПА, а именно, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), титр которых коррелирует со степенью активности васкулита, по-прежнему не утратило своего значения гистологическое исследование поражённых тканей (слизистой оболочки носа, грануляционной ткани орбиты глаза, ткани кожи, почек, лёгких). Гистологическое исследование биоптатов является «золотым стандартом» в диагностике и дифференциальной диагностике, позволяющим уточнить характер васкулита. Для ГПА характерным является развитие двух основных типов изменений в тканях: некротическая гранулёма и некротический васкулит. Гранулёма – очаг некроза различных размеров, окружённый полиморфно-ядерным инфильтратом, содержащим нейтрофильные гранулоциты, плазмциты, лимфоциты, иногда – многоядерные гигантские клетки типа инородных тел. Некротический васкулит представлен альтеративными, экссудативными и пролиферативными изменениями в мелких артериях и венах с их фибриноидным некрозом, деструкцией стенок, что может сопровождаться тромбозом сосудов с образованием острых аневризм, приводящим к кровоизлияниям [4].

В целом для ГПА характерен чрезвычайно агрессивный характер. Представляем описание клинического случая острого (фульминантного) течения ГПА с молниеносной генерализацией процесса, приведшей к летальному исходу.

**Клинический случай.** Пациентка Г. 22 лет поступила в отделение экстренной неотложной помощи ГУ «ЛРКБ» ЛНР 23.07.2020 г. переводом из отделения отоларингологии другого лечебного учреждения с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, содержащей прожилки крови, заложенность носа, одышку, снижение слуха на оба уха, боли в суставах верхних конечностей, припухание и покраснение локтевых,

правого лучезапястного сустава, высыпания на слизистой ротовой полости, языке, боли при глотании, зуд и покраснение конъюнктивы обоих глаз, высыпания на коже лица и конечностей, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Считает себя больной с мая 2020 г., когда после переохлаждения появилась заложенность носа, шум в ушах, снижение слуха на оба уха, боли и распирание в области слухового прохода правой ушной раковины. В течение трёх недель находилась на лечении в отоларингологическом отделении с диагнозом «Двусторонний средний экссудативный отит, осложнённый острым кохлеитом справа». При обследовании Нв – 93 г/л, эр.  $3,09 \times 10^{12}$ /л, лейкоц.  $8,1 \times 10^9$ /л, ЦП 0,9, п – 3%, с – 60%, э – 1%, л – 35%, м – 2%. СОЭ 16 мм/ч.; анализ мочи клинический – без особенностей; Анализ крови на ВИЧ – отрицательный. Рентгенография ОГК (19.06.20) – без патологии. Рентгенография височных костей по Шюллеру (19.06.20) – затемнение воздухоносных ячеек с двух сторон. Через две недели появились везикулярные высыпания с прозрачным содержимым на коже голеней, бёдер, ладонях; боли в суставах верхних конечностей, головные боли; осмотрена дерматологом – диагноз «Многочисленная экссудативная эритема». Спустя 2 дня присоединились везикулярные высыпания на языке, ротоглотке, боли при глотании, конъюнктивальные высыпания, кашель с отделением мокроты с прожилками крови. Осмотрена ревматологом, переведена в отделение экстренной неотложной медицинской помощи ЛРКБ с предварительным диагнозом «Системный васкулит. Реактивный артрит?».

При осмотре: температура тела  $37,8^{\circ}\text{C}$ , кожные покровы с множественными полиморфными высыпаниями бурого-коричневого цвета с элементами некрозов на коже лица, конечностей, туловища, лобковой области, слизистой ротовой полости; геморрагическое отделяемое в носовых ходах; покраснение и припухание локтевых и правого лучезапястного суставов, локальная гипертермия; в лёгких дыхание жёсткое, ЧДД 18 в минуту; сердечная деятельность ритмична, ЧСС 78 в минуту, АД 120/75 мм.рт.ст.; живот мягкий, пальпаторно безболезненный, участвует в акте дыхания, перистальтические шумы присутствуют; стул, диурез самостоятельные, без особенностей. Лабораторно: Нв – 109 г/л, эр.  $3,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоц.  $6,9 \times 10^9$ /л, тромб –  $502 \times 10^9$ /л, рет – 0,7%, ЦП 0,97, п – 35%, с – 48%, э – 9%, л – 3%, м – 5%, СОЭ 67 мм/ч; общий билирубин – 10,2 мкмоль/л, АЛТ – 0,85, АСТ – 0,6, креатинин – 56 мкмоль/л, общий

белок – 71 г/л, СРБ – 48 мг/л; анализ мочи клинический – без патологии. Осмотр ЛОР-врача: риноскопия: слизистое отделяемое, фибриновые корки, дыхание затруднено, в преддверии носа полиморфная сыпь с некрозом; ротоглотка: слизистая влажная, язык, внутренняя поверхность щёк с характерной сыпью, описанной выше; отоскопия: слева – норма, справа – острый перфоративный гнойный отит. Инструментальные методы обследования: СКТ ОГК без в/в усиления: лёгкие воздушны, прилежат к ГК по всей поверхности. Скоплений жидкости в плевральных полостях не выявлено. На верхушках лёгких визуализируются очаги консолидации легочной паренхимы с нечёткими контурами круглой формы размерами слева 32\*32,5\*35 мм, справа 38\*31\*41 мм однородной плотности. Бронхи проходимы, средостение по срединной линии. Визуализируются единичные паратрахеальные лимфоузлы до 12 мм, в обеих подмышечных областях многочисленные лимфоузлы до 12 мм. Заключение: КТ-признаки двусторонних инфильтратов в лёгких (нельзя исключить гранулематоз Вегенера), подмышечная, внутригрудная лимфаденопатия. СКТ ППН без в/в усиления. Заключение: КТ-признаки двустороннего среднего отита, мастоидита, катарального гайморита, этмоидита.

Для дальнейшего лечения переведена в ревматологическое отделение. В соответствии с классификационными критериями был выставлен диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера), острое течение, с поражением кожи (буллёзные, геморрагические, папулёзные высыпания, язвенно-некротические изменения), верхних дыхательных путей (язвенно-некротическое поражение слизистой глотки, язвенный стоматит, острый катаральный гайморозтмоидит), органов слуха (средний перфоративный отит справа, слева – тубоотит), лёгких (инфильтративное поражение лёгких, пневмонит), суставов (реактивный артрит).

Назначено комплексное лечение: солу-медрол 1 г в/в капельно №3, эндоксан в/в капельно № 1, с последующим переходом на приём перорально медрол 48 мг/сутки, клопидогрел, панангин; омепразол в/в капельно; продолжена антибиотикотерапия (аугментин в/в капельно, левофлоксацин в/в капельно), муколитики; местно обработка ротоглотки, носовых ходов.

В течение двух суток терапии отмечается отрицательная динамика: выраженная общая слабость, температура тела субфебриль-

ная, дыхание затруднено из-за наличия в области носовых ходов некротических сухих корочек бурого цвета; в области ротоглотки – язвенно-некротические изменения (на корне языка, области дужек, твёрдого нёба, слизистой внутренней поверхности щёк); кожные покровы с множественными полиморфными высыпаниями бурокоричневого цвета с участками некрозов на коже бёдер, голеней, кистей, стоп, слизистых ротовой и носовой полостей; появилась отёчность век, субконъюнктивальные кровоизлияния; усилился кашель с трудноотделяемой мокротой с прожилками крови; дыхание жёсткое, ЧДД 18 в минуту, с обеих сторон сухие хрипы над всей поверхностью лёгких; сердечная деятельность ритмична ЧСС 110 в мин; АД – 130/80 мм.рт.ст.; живот мягкий безболезненный; диурез самостоятельный, достаточный. Лабораторно: Нв – 73 г/л, эр.  $2,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоц.  $4,0 \times 10^9$ /л, п – 18%, с – 72%, э – %, л – 5%, м – 5%, СОЭ 45 мм/ч, выраженный анизоцитоз; билирубин – 31,5-22,2-9,3 мкмоль/л, АЛТ – 0,67, АСТ – 0,33, креатинин – 121 мкмоль/л, общий белок – 58 г/л; посев крови на стерильность (трёхкратно) – отрицательный; анализ мочи клинический – 1012, бурый, щелочн., мутн., белок – 0,32 г/л, лейкоц. – 10-15 в п/зр., эритроц. – изменённ.  $\frac{1}{4}$  п/зр., цилиндры – зерн – 0-2, гиалин – 1-2, слизь – много.

Осмотрена смежными специалистами: окулист: Ретиноваскулит обоих глаз, субконъюнктивальные кровоизлияния. К лечению: местно капли калия йодид 3%, вигамокс, флоксал, диклоф. Невропатолог: Дисметаболическая полинейропатия с преимущественным поражением нижних конечностей на фоне основного заболевания.

Для дальнейшего наблюдения, лечения переведена в отделение интенсивной терапии, где в связи с затруднением при глотании пищи переведена на парентеральное питание; лечение продолжено в соответствии с рекомендациями. В течение двух суток наблюдения сознание не нарушено, доступна продуктивному контакту; состояние крайне тяжёлое, носовое дыхание затруднено, изменения на коже, слизистых сохраняются в прежнем объёме; проводилась инсуффляция увлажнённым кислородом, газообмен на этом фоне удовлетворителен; дыхание жёсткое, множественные хрипы над всей поверхностью, ЧДД – 16 в минуту, ЧСС – 90 в мин, АД – 110/75 мм.рт.ст.; живот мягкий безболезненный, мочеиспускание произвольное, диурез снижен. Лабораторно: Нв – 75 г/л, эр.  $2,21 \times 10^{12}$ /л, лейкоц.  $2 \times 10^9$ /л, ЦП – 1,1, п – 1%, с – 17%, э – 7%, л – 17%,

м – 16%, анизоцитоз выраженный, сосчитано 60 клеток из лейкоц.; нач. свёртывания – 8.10, конец свёртывания – 8.40; билирубин – 8,2 мкмоль/л, АЛТ – 1,13, АСТ – 0,38, креатинин – 167 мкмоль/л, общий белок – 52 г/л; анализ мочи клинический – 1015, кисл., мутн., белок – 1,0 г/л, сахар – нет, эпителий – перех. и плоский немного, лейкоц. – 6-8 в п/зр., эритроц. – ½ п/зр., слизь – увеличена.

Осмотрена гематологом: Вторичная анемия средней степени тяжести. Лейкопения, тяжёлая степень тяжести (на фоне основного заболевания). Рекомендовано: КСФ (лейкостим) – 30 млн ЕД п/к № 2-3, продолжить ГК в прежнем объёме, переливание эритроцитарной массы. Рекомендации выполнены; состояние стабильно тяжёлое в течение 2-х суток.

На третьи сутки пребывания в отделении интенсивной терапии состояние ухудшилось, появились жалобы на остро возникшие боли внизу живота, осмотрена хирургом: живот овальный, не вздут, доступен пальпации во всех отделах; определяется умеренная болезненность в лобковой области справа; на момент осмотра перитонеальных симптомов нет; стул был, диурез достаточный, самостоятельно. Ректально: тонус сфинктера сохранён, ампула прямой кишки пустая; кал обычного цвета. Объективных данных в пользу острой хирургической патологии не выявлено. Рекомендовано: газоотводная трубка, УЗИ ОБП, ЗП, рентгенография ОГП; повторный осмотр хирурга через 2 часа: усиление болей в надлобковой области, тошнота, рвота двукратно, повышение температуры тела до 38 °С.

УЗИ ОБП, ЗП. В БП жидкость не определяется. Структура печени, ЖП, ПЖ, селезёнки без особенностей; почки: БПР левый 126 мм, БПР правый 126 мм, паренхима утолщена до 26 мм, эхогенность коркового слоя повышена, ЧЛС б/о. Жидкость в МТ не определяется. Заключение: Диффузные изменения паренхимы почек. На рентгенограмме ОГП в прямой проекции определяется инфильтрация на фоне обогащённого легочного рисунка на вершине правого лёгкого, более выраженной интенсивности в среднем и нижнем легочных полях правого и левого лёгких, чётких контуров, с признаками вовлечения плевры справа (возможно междолевой плеврит?), куполы диафрагмы прослеживаются, слева нечётко; корни лёгких гомогенизированы. Заключение: Двусторонняя полисегментарная плевропневмония (пневмонит).

Осмотрена пульмонологом: аускультативно: в нижнебоковых отделах с двух сторон влажные хрипы. Диагноз: Двусторонняя полисег-

ментарная пневмония (пневмонит). Ателектаз средней доли правого лёгкого. ОДН II. Рекомендовано: продолжить антибиотикотерапию.

06.07.20 – состояние крайне тяжёлое, на фоне проведённой анальгезии сохраняются интенсивные боли в животе, температура тела 37,3 °С, сознание ясное, контакту доступна, на поверхности кожи множественные сливные полиморфные буро-коричневые высыпания, на слизистых язвенно-некротические изменения; дыхание спонтанное, газообмен снижен, сатурация – 92-94%, в дыхании принимают участие вспомогательные мышцы, жёсткое, ослабленное, справа – резко ослабленное, крепитирующие хрипы, ЧДД – 24 в минуту; гемодинамика относительно стабильна АД – 95/55 мм.рт.ст., живот напряжён, симптом «простыни», резко болезненный при касании; диурез по уретральному катетеру 800 мл (после стимуляции). Лабораторно: Нв – 94 г/л, эр.  $2,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоц. –  $15,2 \times 10^9$ /л, тромбоц. –  $570 \times 10^9$ /л, начало свёрт. 7.30, конец свёрт. 8.20; мочевины – 12,2 ммоль/л, креатинин – 225 мкмоль/л. УЗИ ОБП, ЗП (повторно): Структура печени, ЖП, ПЖ, селезёнки без особенностей; почки: БПР левый 119 мм, БПР правый 117 мм, паренхима слева 26 мм, справа 23мм, однородная, структура сглажена, эхогенность повышена, чашки до 10 мм, лоханки 14 мм; межпечельно свободная жидкость 100-120 мл. УЗИ МТ трансвагинально: ШМ, матка не изменены, маточное дно 5 мм, OD=OS 32\*24 мм, с мелкими фолликулами, не изменены. Свободная жидкость до уровня пупка межкишечно и в малом тазу – с густой взвесью, фибринозными тяжами. Заключение: Гемоперитонит.

В ургентном порядке проведена диагностическая лапароскопия, лапаротомия, ушивание острой язвы тонкой кишки, дренирование брюшной полости, наложена лапаростома. Постоперационно: анальгезия (промедол, сибазон). В течение 12 часов наблюдения, лечения состояние с отрицательной динамикой; проведена релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, лапаростома. Состояние пациентки крайне тяжёлое, находится на ИВЛ через трахеотомическую канюлю; вентиляция на жёстких параметрах, гемодинамика дестабилизирована, поддерживается большими дозами адреналина, АД 130/80 мм.рт.ст., пульс 100 в мин.; живот участвует в акте дыхания, вздут.

7.07. 20.30-20.40 - больная на ИВЛ, на мониторе брадиаритмия, переходящая в асистолию, проведены реанимационные мероприятия, восстановление сердечной деятельности; состояние крайне

тяжёлое (критическое); мозговая нейроплегия, продолжена ИВЛ, введение адреномиметиков. Через 2 часа – состояние с прогрессирующей отрицательной симптоматикой, нарастание полиорганной дисфункции, отёк-набухание вещества головного мозга с дислокацией и вклиниванием стволовых структур, грубой дестабилизацией гемодинамики, рефрактерной к инфузии больших доз адреномиметиков. 8.07. в 5 ч.07 мин. на кардиомониторе брадикардия, переходящая в асистолию; констатирована клиническая смерть, начаты реанимационные мероприятия в расширенном объёме, включая непрямой массаж сердца на фоне ИВЛ с подачей 100% кислорода, медикаментозная стимуляция сердечной деятельности (адреналин болюсно 1,0 каждые 3-4 минуты). Проводимые мероприятия в течение 30 минут без эффекта. 5 ч. 37 мин. – констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз полностью соответствовал прижизненному (рис. 1-4).

*Основное заболевание:* Гранулематоз Вегенера с поражением кожи, верхних дыхательных путей (язвенный стоматит, тубоотит слева, гнойно-геморрагический эндобронхит; 07.07.2020 г. трахеостомия), лёгких (геморрагический пневмонит), пищеварительной системы (эрозивно-язвенный гастроэнтерит), суставов (реактивный артрит), почек (гломерулонефрит), органов слуха (слизистый гайморозтмоидит, острый гнойный, средний перфоративный отит справа, слева – тубоотит), органов зрения (острый кератосклерит, язвенный блефарит, ангиопатия сетчатки обоих глаз по клиническим данным), периферической нервной системы (дисметаболическая полинейропатия с преимущественным поражением нижних конечностей из мед. документации).

*Осложнения:* Изъязвление гранулём с перфорацией тонкой кишки (06.07.2020 г. – диагностическая лапароскопия, лапаратомия, ушивание острой язвы тонкой кишки, дренирование брюшной полости, лапаростома; 07.07.2020 г. – релапаратомия, санация, дренирование брюшной полости, лапаростома). Разлитой серозно-фибринозный перитонит. Почечная недостаточность (креатинин 225 мкмоль/л из мед. документации). Анемия средней степени (по клиническим данным: Нв 86 г/л). Отёк лёгких. Отёк-набухание ткани головного мозга с дислокацией стволовых структур.



Рис. 1. Перфоративный отит, очаг некроза.



Рис. 2. Поражение кожи, язвенно-геморрагические высыпания.



Рис. 3. Поражение лёгких, геморрагический пневмонит.

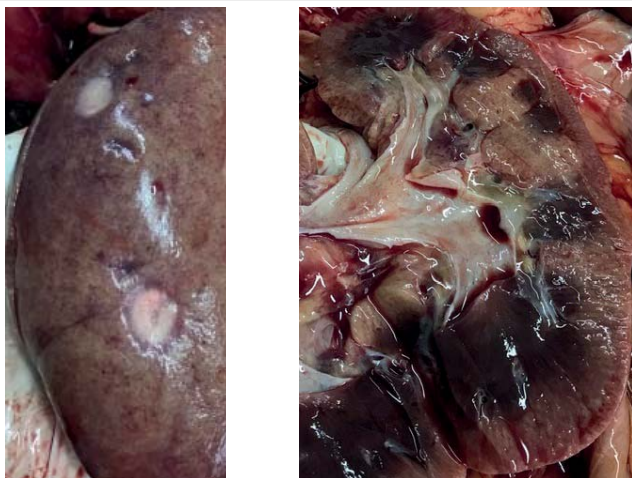


Рис. 4. Поражение почек, гломерулонефрит.

**Обсуждение клинического случая.** Первый случай ГПА был описан в 1931 г. патологоанатомом Н. Klinger (Берлин), который при гистологическом исследовании органов двух умерших обнаружил распространённые деструктивно-продуктивные васкулиты, которые были отнесены к пограничной форме узелкового периартериита. В 1939 г. F. Wegener, выделив характерные клинические и морфологические особенности, описал данное заболевание как отдельную нозологическую форму васкулита. В 1954 году были сформулированы клинико-морфологические критерии, позволяющие верифицировать диагноз ГПА, которые включают следующие признаки: системный некротизирующий васкулит, некротизирующее гранулематозное воспаление дыхательных путей, некротизирующий гломерулонефрит.

Для представленного клинического случая было характерно наличие всех классификационных критериев ГПА, высокая степень активности и быстро прогрессирующее течение. Несмотря на адекватное лечение, проводившиеся реанимационные мероприятия и хирургическое вмешательство, заболевание прогрессировало с присоединением множественных осложнений, был констатирован летальный исход.

Представленный случай изложен с целью привлечь внимание врачей с настороженностью относиться к пациентам с различными видами поражений верхних дыхательных путей, трудно поддающимися стандартной антибактериальной терапии. Только вза-

имодействие клиницистов разных специальностей с проведением целенаправленного диагностического поиска может помочь как можно раньше установить диагноз, назначить терапию и избежать неблагоприятных исходов заболевания.

### Литература

1. АНЦА-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы / Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В., Шейх Ж.В. и соавт. // КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА. – 2013. – №7. – С. 38-43.
2. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами // Терапевтический архив. 2018; (5): 13-21.
3. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // Научно-практическая ревматология. – 2012. – №50(6). – С. 19–28.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2010. – № 5. – С. 5-9.
5. Повзун С.А. Первичные системные васкулиты: учебное пособие для врачей/ С.А. Повзун. – Санкт-Петербург: ООО «ВВМ», 2015. – 88 с.
6. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
7. Респираторная медицина: в 3-х т. Том 3 / под ред. А.Г. Чучалина. – М: Литтерра, 2017. – 464 с.
8. Шостак Н.А. Ревматология: учебное пособие / Н.А. Шостак. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
9. Gibelin A., Maldini C., Mahr A. Epidemiology and Etiology of Wegener Granulo-matosis, Microscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome and Good-pasture Syndrome: Vasculitides with Frequent Lung Involvement // Seminars in respiratory and critical care medicine. 2011. Vol. 32, №3. P. 264-273.
10. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. A joint proposal of the American College of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League against Rheumatism / Falk R., Gross W., Guillevin L. et al. // Arthr Rheum. – 2011. – № 63. – P. 863- 864.
11. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis / Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A., et al. // Arthritis and Rheumatology. 1990. Vol. 33, №8. P. 1135-1136.
12. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort /

Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., et al. // *Medicine*. 2011; 90(1):19-27.

13. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. // *Arthritis Rheum*. 2013 Jan; 65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.

# Резюме

**Благинина И.И., Реброва О.А., Покрышка И.И., Куринный А.Б.**  
Гранулематозный полиангиит (болезнь Вегенера): клинический случай с неблагоприятным исходом.

В течение последних лет отмечается рост распространённости системных васкулитов. Гранулематоз с полиангиитом, относящийся к группе системных АНЦА-ассоциированных васкулитов, имеет неблагоприятный прогноз при быстро прогрессирующем течении. Клиническая картина данного заболевания отличается большим многообразием симптомов, вовлечением многих жизненно важных систем организма. Наиболее часто поражаются верхние дыхательные пути, лёгкие, почки. Раннее морфологическое исследование поражённых органов позволяет выявить признаки гранулематоза и ангиита либо исключить заболевания, протекающие с подобной симптоматикой, при этом своевременно установленный диагноз улучшает прогноз болезни и жизни пациента. Целью публикации является описание случая гранулематоза с полиангиитом у женщины 22 лет. Представленный клинический случай изложен с целью привлечь внимание врачей разных специальностей к остороженностью относиться к пациентам с симптомами поражения верхних дыхательных путей, трудно поддающихся лечению стандартной антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** васкулит, гранулематоз Вегенера, диагностика, лечение.

# Summary

**Blaginina I.I., Rebrova O.A., Pokrishka I.I., Kurinny A.B.** *Granulomatous polyangiitis (Wegener's disease): a clinical case with an unfavorable outcome.*

In recent years, there has been an increase in the prevalence of systemic vasculitis. Granulomatosis with polyangiitis, which belongs to the group of systemic ANCA-associated vasculitis, has a poor prognosis with a rapidly progressing course. The clinical picture of this disease is distinguished by a wide variety of symptoms, the involvement of many vital systems of the body. The upper respiratory tract, lungs, and kidneys are most often affected. Early morphological examination of the affected organs makes it possible to identify signs of granulomatosis and angiitis or to exclude diseases occurring with similar symptoms, while a timely diagnosis improves the prognosis of the patient's illness and life. The purpose of the publication is to describe a case of granulomatosis with polyangiitis in a 22-year-old woman. The presented clinical case is presented in order to attract the attention of doctors of different specialties to be wary of patients with symptoms of upper respiratory tract damage that are difficult to treat with standard antibiotic therapy.

**Key words:** vasculitis, Wegener's granulomatosis, diagnosis, treatment.

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

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В И С У ДЕТЕЙ**

**А.И. Бобровицкая, Б.А. Безкаравайный, Л.А. Захарова,  
Е.С. Карачаева**

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»*

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет  
им. Святителя Луки»*

**Введение**

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) у детей вызванные разными причинами представляют собой воспалительно-деструктивные поражения печени и проявляются стойкой гепатоспленомегалией, гиперферментемией, диспротеинемией. При хронических вирусных гепатитах (ХГ) независимо от этиологической причины, основным механизмом поражения печени является взаимодействие иммунокомпетентных систем с вирусосодержащими гепатоцитами [1,2]. Отличительной особенностью этого взаимодействия является неадекватность иммунного ответа, в результате которого процесс распознавания антигенов на поверхности гепатоцитов, их элиминация затрудняется или становится невозможной. Надежным критерием оценки состояния здоровья при хронических вирусных гепатитах продолжает оставаться гемограмма - отражение внешних и внутренних процессов, протекающих в организме. Кроме того, по показателям гемограммы можно судить о состоянии регуляторных и иммунных функций организма. В связи с этим гемограмму следует интерпретировать как иммунограмму [3,4,5].

**Цель работы:** оценить эффективность противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С у детей по показателям расширенной гемограммы.

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 30 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С в возрасте от 1 года до 18 лет включительно. Среди наблюдаемых детей хронический вирусный гепатит В (ХГВ) отмечался у 19 детей (63,3%), хронический вирусный гепа-

тит С (ХГС) – 11 (36,7%). Все дети имели основные клинические проявления в виде: диспепсического синдрома (86,6%), субиктеричности склер и кожных покровов (46,6%); гепатоспленомегалии (36,6%).

Изучалось состояние естественной резистентности и иммунологической реактивности организма детей путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала (КФП, ИЛП); тяжесть и глубина патологического процесса (энзимный спектр цитоплазматической локализации: АлАТ, АсАТ); специфические маркеры инфицированности вирусами В или С (ДНК, HBsAg, HBeAg, анти-HBs, IgM, IgG; РНК, IgM, IgG); осуществлялось УЗИ печени и биопсия.

### Полученные результаты и их обсуждение

Активность воспалительного процесса в печени оценивалась по данным лабораторного исследования крови: повышение общего билирубина в пределах  $48,5 \pm 11,8$  ммоль/л, прямого –  $8,7 \pm 2,2$ ; увеличение АлАТ в 5 раз (18,9%), АсАТ – в 1,5 (9,3%); выявление HBsAg (31,6%), HBeAg (5,8%), специфических IgM (23,2%) и IgG (84,6%), ДНК и РНК в реакции ПЦР.

УЗИ органов брюшной полости позволило выявить у 31,6% детей деформацию желчного пузыря, что способствовало развитию синдрома холестаза.

Всем детям помимо базисной проводилась специфическая противовирусная терапия: липоферон – 4 (13,3%) детям в возрасте старше 3-х лет в виде суспензии, лаферобион – 5 (16,6%) внутримышечно и амиксин С – детям старше 7 лет (70,1%) по схеме в дозе 0,06 г, а также урсофальк, эссенциале.

На фоне проводимой терапии клиничко – лабораторная ремиссия наблюдалась у всех детей. Неблагоприятные исходы болезни отсутствовали. Показатели общего реактивного потенциала организма значительно снизились: клеточно – фагоцитарный показатель (КФП) на  $28,7\%$  - от  $762 \pm 12,5$  до  $544,2 \pm 11,6$  у.ед. ( $N=471,9 \pm 12,0$ ); иммуно – лимфоцитарный потенциал (ИЛП) на  $65,7\%$  - от  $546,2 \pm 10,3$  до  $187,4 \pm 15,3$  у.ед. ( $N=681 \pm 17,8$ ) при сохраняющейся аллергической настроенности организма:  $394,5 \pm 10,7$  против  $374,9 \pm 14,6$  ( $N=337 \pm 14,9$ ).

В настоящее время основой лечения хронических гепатитов является противовирусная терапия, которая позволяет снизить вирусную нагрузку вплоть до полного исчезновения персистенции вируса в организме или хотя бы до неопределяемого уровня. Противовирусные препараты оказывают прямое противовирусное

и иммуномодулирующее действие, а также тормозят развитие фиброза печеночной ткани.

Основные цели противовирусной терапии:

- подавить активное размножение вирусов;
- уменьшить или прекратить процесс цитолиза (разрушения) печеночных клеток, нормализовать активность печеночных ферментов (трансаминаз);
- устранить или уменьшить активность гепатита;
- предупредить формирование цирроза и возникновение рака печени.

Показания для противовирусного лечения у детей:

- подтверждение персистенции вируса в организме;
- повышенная активность трансаминаз (не менее 2-кратного повышения);
- обнаружение участков некроза и фиброзных изменений в печеночной ткани *(по результатам гистологического исследования материала, полученного путем пункционной биопсии)*.

В комплекс лечения входили: диета, физический и психический покой. Дети с репликативным типом ХВГВ имели низкий уровень трансаминаз, поэтому в терапии использовали урсофальк или эссенциале как и больным с ХГС. Дети с интегративным типом ХВГВ получали гепатопротекторы. Для профилактики наслоения гриппа и ОРВИ в период повышенной заболеваемости детям также назначались противовирусные препараты и индукторы эндогенного интерферона (*амиксин*). У большинства больных (64,8%) на 2-й неделе терапии наступило улучшение - уменьшение интенсивности основных синдромов. Нормализация биохимических показателей отмечалась медленнее - на 21 - 24 день лечения.

Использование противовирусной терапии позволило снизить вирусную нагрузку ( $3,2 \times 10^3 \pm 2,3$  против  $1,5 \times 10^2 \pm 1,7$ ) вплоть до полного исчезновения персистенции вируса в крови у 2 (6,6%) детей. Противовирусные препараты оказывают как прямое противовирусное действие, так и, вероятно, тормозят развитие фиброза печеночной ткани.

### Выводы

Таким образом, комплексная терапия при хронических вирусных гепатитах с использованием противовирусных препаратов способствовала нормализации клинико - лабораторных показателей у детей.

# Литература

1. Вольнец Г.В. Хронический вирусный гепатит С у детей: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Г.В. Вольнец, А.С. Потапов, Т.А. Скворцова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – №11-12. – С.46-53.
2. Германова О.Н. Комплексная терапия хронического вирусного гепатита С у детей / О.Н. Германова // Вестник научных конференций. – 2017. № 10-3 (26). – С. 44-46.
3. Пронько Н.В. Актуальные вопросы терапии хронических вирусных гепатитов у детей / Н.В. Пронько, В.М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1 (53). – С. 5-10.
4. Скрипченко Н.В. Вирусный гепатит С: учебное пособие / Н.В. Скрипченко, Л.Г. Горячев, Н.В. Рогозина. – СПб, 2017. – 79 с.
5. Фесенко Л.М. Использование неинвазивных методов в диагностике хронического гепатита у детей / Л.М. Фесенко, А.Н. Арипов, Л.Л.Ахунджанова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 2. – С. М30-М30b.

## Резюме

**Бобровицкая А.И., Безкаравайный Б.А., Захарова Л.А., Карачаева Е.С.** Эффективность противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах В и С у детей.

Изучена эффективность противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах у 30 детей с хроническими вирусными гепатитами В и С в возрасте от 1 года до 18 лет включительно по показателям расширенной гемограммы. Установлено, что использование противовирусной терапии позволило снизить вирусную нагрузку ( $3,2 \times 10^3 \pm 2,3$  против  $1,5 \times 10^2 \pm 1,7$ ) вплоть до полного исчезновения персистенции вируса в крови у 2 (6,6%) детей. Противовирусные препараты оказывают как прямое противовирусное действие, так и, вероятно, тормозят развитие фиброза печеночной ткани.

**Ключевые слова:** дети, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, клиничко-лабораторные данные.

## Summary

**Bobrovitskaya A.I., Bezkaravayny B.A., Zakharova L.A., Karachaeva E.S.** Efficacy of anti-viral therapy in chronic viral hepatitis B and C in children.

The efficacy of antiviral therapy in chronic viral hepatitis was studied in 30 children with chronic viral hepatitis B and C at the age from 1 to 18 years, inclusively, in terms of an extended hemogram. It was found that the use of antiviral therapy made it possible to reduce the viral load ( $3.2 \times 10^3 \pm 2.3$  versus  $1.5 \times 10^2 \pm 1.7$ ) up to the complete disappearance of the persistence of the virus in the blood in 2 (6.6%) children. Antiviral drugs have both a direct antiviral effect and, probably, inhibit the development of hepatic tissue fibrosis.

**Key words:** children, chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, clinical and laboratory data.

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

**ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****Е.Б. Брежнева, Е.В. Сони́на, О.Г. Чуменко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»***Введение**

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое заболевание суставов: распространенность его в популяции составляет около 1% [1]. Хроническая боль, прогрессирование деструкции суставов, нарушение функции опорно-двигательного аппарата и висцеральные изменения приводят к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. Установлено, что смертность среди больных РА в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции. Ведущей причиной преждевременной смерти больных РА более чем в 50% случаев признаны сердечно-сосудистые заболевания [2].

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается у 70% больных РА, но у значительного числа пациентов несвоевременно диагностируется и недостаточно эффективно лечится, что обусловлено приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК), которые усугубляют АГ и снижают эффективность антигипертензивного лечения, повышая риск развития осложнений гипертонической болезни [3,4].

На сегодняшний день имеется широкий выбор гипотензивных препаратов. Однако выбор их у больных ревматологического профиля остается недостаточно изученным [5].

Принципы выбора гипотензивных средств у больных РА с АГ обусловлены уже имеющимися результатами проведенных многоцентровых исследований. Так, в исследовании PERTINENT (субисследование EUROPA) было показано, что ингибитор АПФ – периндоприл может приводить к противовоспалительному эффекту в пределах сосудистой стенки, улучшению функции эндотелия и реологических свойств крови, угнетая НАДФ-оксидазу, способствуя уменьшению повреждения тканей сердца и сосудов путем предотвращения продукции провоспалительных медиаторов [2]. Периндо-

прил стимулирует биосинтез ПГЕ<sub>2</sub> в слизистой оболочке желудка, который оказывает гастропротективное действие, тем самым ослабляя ulcerогенный эффект НПВС, применяемых в лечении РА. Данные о возможности снижения НПВС антигипертензивного эффекта другого ингибитора АПФ эналаприла остаются противоречивыми. Кроме того, известно, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и НПВС значительно повышает риск развития гиперкалиемии вследствие резкого снижения РАС. Поэтому в лечении АГ при ревматических заболеваниях используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Применение их обусловлено имеющимися сведениями об их антиостеопоретической активности. По данным ретроспективных эпидемиологических исследований у больных с АГ длительный прием тиазидов ассоциируется с более высокой минеральной плотностью кости в различных участках скелета и снижением частоты переломов шейки бедра на 30-50% [4]. Механизмы, определяющие благоприятный эффект тиазидов на костную массу до конца не ясны. Их действие связывают с увеличением почечной канальцевой реабсорбции кальция, снижением концентрации паратгормона, уменьшением вымывания кальция из костей. Считают также, что тиазидные мочегонные способствуют подавлению карбоангидразы (фермента, участвующего в костной резорбции остеокластами), снижению активности остеокластов и уменьшению резорбции кости [4,5].

**Цель исследования** заключается в клинико-патогенетическом обосновании эффективности комбинированной гипотензивной терапии у больных РА с АГ. Для реализации этой цели проведен сравнительный анализ антигипертензивного эффекта комбинированного препарата нолипрел форте (периндоприла с индапамидом) и энал Н (эналаприла с гипотиазидом) у больных с сочетанной патологией.

### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 40 больных РА в сочетании с АГ. Диагноз РА и АГ верифицирован согласно Рабочих классификаций заболеваний. У 12 пациентов выявлен серопозитивный вариант РА, 28 – серонегативный. У 24 пациентов была высокая степень активности (DAS28 > 5,1), у 16 – средняя (DAS28 от 3,2 до 5,1). Тридцать два больных имели II рентгенологическую стадию болезни (остеопороз+сужение суставной щели, единичные узур), 5 – III (те же изменения +множественные узур) и 3 – IV стадию (изменения, характерные для прежних стадий +костные анкилозы). У всех

больных диагностирована АГ II стадии. У 5 пациентов установлена – I степень АГ, у 28 – II степень АГ, у 7 – III-я. Повышение артериального давления у 21 (52%) больного проявлялось кардиальным и/или церебральным синдромами. У 19 пациентов (48%) повышение АД не сопровождалось субъективными ощущениями. При поступлении в стационар у всех больных исходный уровень АД был выше 150 и 90 мм рт.ст. Все пациенты принимали НПВС и базисные препараты в индивидуально подобранных дозах и 24 пациентам с высокой степенью активности РА были назначены глюкокортикоиды.

Из 40 обследованных были сформированы две группы, сопоставимые по клинико-лабораторным и демографическим показателям. Средний возраст пациентов 1-й группы (18 человек) составил 54 года, 2-й (22 обследованных) – 56 лет. Большинство были женщины (72,2% - в 1-й группе, 68,1% - во 2-й группе). Серопозитивный РА установлен у 6 больных 1-й и 6 больных 2-й группы. 12 пациентов 1-й группы и 14 пациентов 2-й группы имели высокую степень активности, у 6 больных 1-й группы и 8 2-й группы установлена средняя степень активности.

В 1-й группе у 2 (11%) – I степень АГ, у 12 (67%) пациентов II степень АГ, у 4 (22%) – III степень АГ. У 2 (9%) больных 2-й группы установлена I степень АГ, у 16 (73%) – II степень АГ, у 4 (18%) – III степень АГ.

В соответствии с целью исследования больные 1-й группы в качестве гипотензивной терапии принимали нолипрел форте (периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг), а пациенты 2-й группы – энап Н (эналаприла малеат 10 мг+ гидрохлортиазид 25 мг). Всем больным проведено клиническое и биохимическое исследование крови при поступлении и выписке из стационара, рентгенография суставов, снята ЭКГ. Контроль АД осуществляли с помощью ручного измерения АД ежедневно утром и вечером. Длительность наблюдения составила 20-22 дня.

Статистическую обработку результатов проводили после создания баз данных в системе Microsoft Excel с помощью программы SPSS 13.0. Достоверность разницы между показателями в начале исследования и на фоне лечения определяли методом парного двухвыборочного t-теста для средних величин. Количественные признаки описывали в виде M+m, достоверность различий определяли с помощью Стьюдента, достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

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

Анализ результатов исследования показал, что уже через 10 дней лечения в стационаре у 9 больных первой группы высокая степень

активности РА уменьшилась до средней и у 5 средняя степень активности стала низкой. Достоверно снизилось САД со 159 до 138 мм рт. ст. и ДАД – с 96 до 85 мм рт.ст. Во 2-й группе обследованных к 10 дню лечения высокая степень активности ревматического процесса уменьшилась до средней у 10 больных, средняя степень активности уменьшилась до низкой у 5 обследованных. Систолическое и диастолическое АД уменьшилось – со 158/95 до 142/90 мм рт.ст. Целевое офисное АД (<140/90 мм рт.ст.) к 10 дню наблюдения было достигнуто у 70% больных, принимавших нолипрел форте и у 50% больных 2-й группы, которые принимали энап Н. В конце исследования на 20-22 день наблюдения целевое офисное давление было достигнуто у 16 (88%) больных 1-й группы и у 17 (77%) пациентов 2-ой группы. При выписке у всех больных была снижена степень активности РА, но темп и степень уменьшения были различны.

Так, в первой группе обследованных к 10-му дню лечения у 77% больных, во второй группе у 68% была снижена степень активности РА. Целевой уровень АД был достигнут быстрее и у большего количества больных (в 88%), принимавших нолипрел форте (1-я группа) по сравнению со 2-й группой (у 77%) больных, использовавших в лечении АГ энап Н. Нолипрел, оказывая отчетливый гипотензивный эффект у больных РА с АГ, вероятно, обладает противовоспалительными свойствами и/или потенцирует в комплексной терапии действие НПВС и ГКС [5].

### Выводы

1. Течение АГ у больных РА характеризуется наличием кардиального и/или церебрального синдромов у 52% обследованных и отсутствием таковых у 48% больных. Степень АГ сочетается с активностью РА и длительностью приема НПВС и ГКС.

2. Комбинированная терапия АГ у больных РА с использованием нолипрела форте способствует снижению САД/ДАД до целевого уровня на 10 день наблюдения у 70% пациентов и уменьшению активности воспалительного процесса у 77% больных.

3. Энап Н в комбинации с базисными препаратами лечения РА снижает САД/ДАД до целевого уровня на 10 сутки у 50% наблюдаемых и уменьшает воспалительную активность у 68% пациентов.

4. При выборе гипотензивных средств для коррекции АГ у больных РА следует учитывать сопутствующую патологию, степень активности воспалительного процесса, прием НПВС и ГКС. С уче-

том этих факторов в комплексной терапии РА с АГ целесообразно использовать в качестве гипотензивных средств нолипрел форте.

### Литература

1. Ревматология: Клинические рекомендации / под ред. Насонова Е.А. - 2-е изд. испр и доп. - М.: ГЭТАР-Медиа, 2010. - 752 с.
2. Попкова Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска ревматологических заболеваний: связь с воспалением / Т.В. Попкова // *Consilium medicum*. - 2010. - №12. - С. 112-118.
3. Мясоедова Е.Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите [Текст] / Е.Е. Мясоедова // *Научно-практическая ревматология*. - 2012. - №2. - С.31-34.
4. Новикова Д.С. Современные представления о патогенезе и особенностях лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите (обзор) [Текст] / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.А. Насонов // *Терапевтический архив*. - 2011. - №5. - С.24-33.
5. Бобров В.А. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного, принимающего НПВС? [Текст] / Бобров В.А., Давыдова И.В., Медведенко О.И. // *Український медичний часопис*. - 2010. - №1. - С.43-47.

### Резюме

**Брежнева Е.Б., Сони́на Е.В., Чуменко О.Г.** Лечение артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом.

В статье отражается необходимость индивидуального подбора гипотензивных средств в лечении артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. Клинико-патогенетически обоснована необходимость использования в лечении артериальной гипертензии при ревматоидном артрите нолипрела форте (периндоприл+индапамид).

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, лечение.

### Summary

**Brezhneva E.B., Sonina E.V., Chumenko O.G.** Treatment of essential hypertension at patients with rheumatoid arthritis.

In the article it is emphasized on the necessity of individual selection of hypotensive medications in treatment of essential hypertension at patients with rheumatoid arthritis. Expedient using of noliprel forte (perindopril+indapamid) in treatment of essential hypertension at patients with rheumatoid arthritis is substantiated clinic-pathogenetically.

**Key words:** essential hypertension, rheumatoid arthritis, treatment.

**Рецензент: к.мед.н., доцент Е.А. Холина**

## **МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19 И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

**А.Д. Зубов, А.П. Зятёва, Хусейн Ахмед Азаб**

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»*

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

Вспышки эпидемий и пандемий характеризуются повальной заболеваемостью и смертностью. Считается, что вирусные патогены имеют наиболее высокий эпидемический и пандемический потенциал. В декабре 2019 года острое респираторное заболевание, вызванное новым видом коронавируса (SARS-CoV-2), появилось в Китае и распространилось по всему миру. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила коронавирусную болезнь - 19 (COVID-19) пандемией. Основываясь на геномных и филогенетических исследованиях, предполагается, что SARS-CoV-2 может происходить от коронавирусов летучих мышей и заражать людей непосредственно или через промежуточных зоонозных хозяев, однако точное происхождение вируса остается неизвестным. Генетически SARS-CoV-2 подобен нескольким существующим коронавирусам, в частности, SARS-CoV, отличия обусловлены мутацией генома [19].

Клинически заболевание проявляется лихорадкой, усталостью, миалгиями, конъюнктивитом, аносмией, дисгевзией, болью в горле, заложенностью носа, кашлем, одышкой, тошнотой, рвотой и/или диареей. В большинстве критических случаев симптомы перерастают в острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся безудержным воспалительным цитокиновым ответом и полиорганной недостаточностью. Проблемы общественного здравоохранения растут по мере развития ситуации с увеличением числа очагов инфекции по всему миру. На сегодняшний день ведется активный поиск вакцины от COVID-19, проводятся клинические испытания противовирусных препаратов и иммуномодуляторов, однако до сих

пор не было выявлено надежных терапевтических средств [18]. Для разработки высокоэффективных таргетных препаратов необходимо более глубокое понимание структуры, путей передачи SARS-CoV-2 и патофизиологических механизмов, обусловленных инфицированием, на клеточных и молекулярных уровнях [19].

Считается, что основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеоциты 2 типа, заражение клетки происходит через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 [3]. В норме внутренний слой альвеолярной стенки сформирован дыхательными альвеоцитами 1-го типа (занимают 97,5 % внутренней поверхности альвеолы), большими секреторными альвеоцитами 2-го типа и альвеоцитами 3-го типа, которые выполняют роль альвеолярных макрофагов. Альвеолоциты 1-го и 2-го типа расположены на базальной мембране и вырабатывают сурфактант, препятствующий спадению альвеол и пенообразованию. [1]. В норме постоянно происходит обновление сурфактанта за счет его фагоцитоза альвеоцитами 3-го типа и синтеза альвеолоцитами 2-типа. При поражении альвеоцитов 2-го типа нарушается диффузия газов, развиваются ателектазы и отек легких, образуется пена [1, 2]. Инфицированные SARS-CoV-2 альвеоциты 2 порядка подвергаются апоптозу, взаимодействие вируса с альвеоцитами 2 порядка и апоптоз приводят к развитию воспалительного ответа [20].

Хемокины CXCL (C-X-C chemokine ligand) привлекают в очаг поражения макрофагов и нейтрофилов, активированные макрофаги синтезируют ряд провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), возникает т.н. «цитокиновый шторм» [17]. Также у больных инфицированных SARS-CoV-2 была описана активация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствующая синтезу матриксных металлопротеиназ и неоангиогенезу [4]. В ряде исследований у больных COVID-19 была описана активация нейтрофилов. Стимулированные нейтрофилы секретируют активные формы кислорода (АФК) и протеазы, которые разрушают как инфицированные, так и неинфицированные альвеоциты 1-го и 2-го типов и повреждают эндотелий сосудов [20]. Доказано, что вышеописанные изменения приводят к развитию васкулопатии, в результате избыточного синтеза цитокинов и маркеров адгезии клеточных структур повышается проницаемость эндотелия сосудов, плазма и клеточный детрит поступают в

интерстициальное пространство, развивается интерстициальный отек [16]. Вследствие отека и повреждения альвеоцитов снижается синтез сурфактанта, повышается поверхностное натяжение и развивается альвеоцитарный коллапс [13]. Длительное воспаление приводит к синдрому системного воспалительного ответа, который развивается в септический шок, вызывающий полиорганную недостаточность, приводящую к летальному исходу.

Считается, что ключевую роль в патогенезе васкулопатии при COVID-19 играет активация нейтрофилов, что подтверждается следующими данными. В метаанализе BAL было выявлено, что в отличие от пациентов, инфицированных SARS-CoV, при SARS-CoV-2 отмечался избыток нейтрофилов и хемокинов [10], нейтрофилия приводит к повышению экспрессии многочисленных провоспалительных факторов, что объясняет более тяжелое течение SARS-CoV-2 [22]. Также в сыворотке крови пациентов с COVID-19 были выявлены повышенные уровни миелопероксидазы ((MPO)-DNA) и цитруллинированного гистона H3 (Cit-H3), которые являются маркерами, используемыми для обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [23].

Известно, что нейтрофильные сети способствуют развитию острого респираторного дистресс-синдрома, патогениндуцированного острого повреждения легких, тромбоза и могут способствовать дальнейшему высвобождению цитокинов, приводящему к воспалению [23]. Лимфоцитопения, нейтрофилия и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам используются в качестве предикторов тяжести заболевания на ранних стадиях инфекции и неблагоприятных исходов при COVID-19 [12]. При проведении патогистологических исследований легочной ткани пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, была выявлена нейтрофильная инфильтрация легочных капилляров, острый капиллярит с отложением фибрина, экстравазация нейтрофилов в альвеолярное пространство и нейтрофильный мукозит [23]. В ряде исследований было отмечено, что для SARS-CoV-2 характерна гиперактивация системы комплемента, что способствует развитию васкулопатии. Однако важно отметить, что к развитию данных изменений может приводить избыток активированных SARS-CoV-2 нейтрофильных внеклеточных ловушек и нейтрофилов, которые содержат C3, фактор В и пропердин, запускающие экспрессию альтернативного пути системы комплемента [20].

Известно, что для SARS-CoV-2 характерна коагулопатия и ряд тромботических осложнений [14], однако вопрос развития данных осложнений остается открытым. В норме в структуре гликокаликса эндотелия сосудов присутствуют рецепторы молекулы CD31 (PECAM-1), данный рецептор отвечает за адгезию тромбоцитов в очаге повреждения, а также адгезию и трансмиграцию лейкоцитов и полиморфноядерных нейтрофилов в субэндотелиальный слой [5, 9, 15]. В случае инфицирования SARS-CoV-2 была описана гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, которые обуславливают адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов [20], однако важно отметить, что повреждающее действие нейтрофилов обусловлено их проникновением в субэндотелиальный слой, что возможно при взаимодействии с рецептором CD31 [5,9,15]. При анализе данных литературы не было встречено упоминаний о экспрессии CD31 при инфицировании SARS-CoV-2.

Допустимо предположить, что взаимодействие CD31 с активированными SARS-CoV-2 нейтрофилами приводят к развитию васкулопатии с рядом последующих осложнений. Молекула адгезии тромбоцитарных эндотелиоцитов-1 (PECAM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин 130 КДА, который экспрессируется на поверхности тромбоцитов и лейкоцитов, а также на внутриклеточных стыках эндотелиоцитов [15]. PECAM-1 состоит из шести внеклеточных Ig-подобных доменов, 19-аминокислотного трансмембранного домена и 118-аминокислотного цитоплазматического домена, который подвергается альтернативному сплайсингу и активационно-зависимому фосфорилированию [5]. Доказано, что PECAM-1 играет ключевую роль в трансэндотелиальной миграции лейкоцитов и тромбоцитарной адгезии. При взаимодействии нейтрофилов с CD31 изменяется конформация белка, что способствует трансмиграции нейтрофилов в субэндотелий [5, 9, 15]. Активированные нейтрофилы выделяют АФК и ряд протеолитических ферментов, в результате чего, обнажается субэндотелиальный слой и развивается эндотелиальная дисфункция. Известно, что обнаженный субэндотелий характеризуется наличием положительного заряда, что способствует активному устремлению в патологический очаг форменных элементов и тромбоцитов, имеющих отрицательный заряд, что приводит к развитию васкулопатии. Однако важно отметить, что адгезия тромбо-

цитов и трансмиграция нейтрофилов с последующим обнажением субэндотелиального слоя возможна в результате взаимодействия CD31 с нейтрофилами и тромбоцитами [5, 9, 15].

### Выводы

1. Таким образом, допустимо предположить, что с целью предупреждения развития патологических осложнений SARS-CoV-2, обусловленных эндотелиальной дисфункцией (коагулопатия, интерстициальный отек, гипоксемия), возможно использование ингибиторов рецептора CD31.

2. В результате ингибирования CD31 будет нарушена трансмиграция нейтрофилов и лейкоцитов в субэндотелий и адгезия тромбоцитов с их дальнейшей агрегацией. На данный момент препараты, способные к ингибированию CD31, активно используются в онкологической практике, однако в данном случае их использование нецелесообразно. По нашему мнению, более эффективной является возможность применения моноклональных антител к CD31 в период заболевания SARS-CoV-2.

### Литература

1. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А., Муркамилова Ж.А. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19) и нефро-цереброваскулярная система. *The Scientific Heritage*, 2020. 46. 42-49.
2. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бриль Г.Е., ПолUTOва Н.В. Лекция 7. Дыхательная недостаточность, развивающаяся при нарушении диффузионной способности легких. *Патология альвеолярного дыхания. Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. 2. 46-48.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. 2020.25(3).3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
4. Akbar A.N., Gilroy D.W. Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*. 2020. 369(6501). 256-257. DOI: 10.1126/science.abb0762.
5. Baldwin, H. S., Shen, H. M., Yan, H.-C., DeLisser, H. M., Chung, A., Mickanin, C., Trask, T., Kirschbaum, N., Newman, P. J., Albelda, S. M., and Buck, C. A. (1994) Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1/CD31): Alternatively spliced, functionally distinct isoforms expressed during early mammalian cardiovascular development. *Development* 120, 2539-2553
6. Campisi J. et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019. 571, 183-192. DOI: 10.1038/s41586-019-1365-2

7. Chang C.K. et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J. Biomed. Sci.* 2006. 13. 59–72. DOI: 10.1007/s11373-005-9035-9.
8. Chen T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020. 368:m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
9. Deng et al. Interaction between CD177 and platelet endothelial cell adhesion molecule- downregulates membrane-bound proteinase-3 (PR3) expression on neutrophils and attenuates neutrophil activation induced by PR3-ANCA. *Arthritis Research & Therapy.* 2018. 20:213. 1-10. DOI: 10.1186/s13075-018-1710-0.
10. Gardinassi L.G. et al. Immune and metabolic signatures of COVID-19 revealed by transcriptomics data reuse. *Front. Immunol.* 2020. 1636. 1-11. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01636.
11. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708-1720, DOI:10.1056/NEJMoa2002032
12. Kuri-Cervantes L. et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci. Immunol.* 2020. 5(49) 7114. DOI:10.1126/sciimmunol.abd7114.
13. Lei J. et al. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020. 295. 18. DOI:10.1148/radiol.2020200236.
14. Mehta P. et al COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. 395. 1033–1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
15. Mei H, Campbell JM, Paddock CM, et al. Regulation of endothelial cell barrier function by antibody-driven affinity modulation of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1). *J Biol Chem.* 2014;289(30):20836-20844. doi:10.1074/jbc.M114.557454
16. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020 368. 473-474. DOI: 10.1126/science.abb8925
17. Rockx et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science.* 2020. 368 (6494),1012-1015. DOI: 10.1126/science.abb7314.
18. Stawicki, S.P. et al. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *Journal of global infectious diseases vol.* 12,2 47-93. 22 May. 2020, DOI:10.4103/jgid.jgid\_86\_20
19. Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int J Biol Sci.* 2020;16(15):2906-2923. DOI:10.7150/ijbs.48812
20. Varghese P.M. et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies *Immunobiology.* 2020. 225. 152008 DOI: 10.1016/j.imbio.2020.152008

21. Wang D. et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA - J Am Med Assoc. 2020. 323. 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

22. Zhou L. et al. *Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (covid-19) patients after discharge from hospital*. Chinese J Tuberc Respir Dis. 2020. 43(4):281-284. DOI:10.3760/cma.j. cn112147-20200229-00219

23. Zuo Y. et al. *Neutrophil extracellular traps in COVID-19*. JCI Insight. 2020. 5(11):e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.

### Резюме

**Зубов А.Д., Зятёва А.П., Азаб Хусейн Ахмед.** *Механизмы развития эндотелиальной дисфункции у больных covid-19 и возможные пути ее коррекции.*

В статье рассмотрены основные механизмы эндотелиальной дисфункции у больных с covid-19. Учитывая взаимодействие нейтрофилов с молекулой адгезии тромбоцитарных эндотелиоцитов-1 (PECAM-1, CD31), приводящее к развитию васкулопатии с рядом последующих осложнений, предположена возможность использования в лечении больных с covid-19 ингибиторов рецептора CD31 и моноклональных антител к CD31.

**Ключевые слова:** Covid-19, эндотелиальная дисфункция, молекула адгезии тромбоцитарных эндотелиоцитов-1 (PECAM-1, CD31).

### Summary

**Zubov A.D., Zyateva A.P., Azab Huseyn Akhmed.** *Mechanisms of endothelial dysfunction development in patients with Covid-19 and possible ways of its correction.*

The article discusses the main mechanisms of endothelial dysfunction in patients with Covid-19. Neutrophils interact with the platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31), which leads to the development of vasculopathy with a number of subsequent complications. The possibility of using inhibitors of the CD31 receptor and monoclonal antibodies to CD31 in the treatment of patients with Covid-19 has been suggested.

**Key words:** Covid-19, endothelial dysfunction, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1, CD31).

*Рецензент: к.мед.н., доцент И.В. Соловьева*

## **ЛЕГОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ КАК «МАСКА» СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

**Е.С. Исмаилова, А.С. Липатникова, Т.В. Сысойкина**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### **Введение**

Системная склеродермия рассматривается в настоящее время как аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1, 2, 8]. К настоящему времени этиология и патогенез системной склеродермии (ССД) недостаточно изучены. В развитии и формировании заболевания предполагается участие генетических, иммунных, нейроэндокринных, а также психосоциальных и средовых факторов [2, 4, 7]. Несмотря на это, ранняя диагностика и адекватная терапия в значительной степени определяют эффективность лечения и прогноз, особенно при быстро прогрессирующей диффузной ССД [3]. Лечение всегда назначают индивидуально, в зависимости от клинической формы и течения заболевания, характера и степени выраженности ишемических и висцеральных поражений [5, 6]. Исходя из распространенности заболевания, врач общей практики за весь период своей деятельности наблюдает в среднем один случай ССД. Таким образом, остается актуальной проблема ранней диагностики системной склеродермии и правильная оценка клинических проявлений заболевания в ревматологической практике. Представляем клинический случай дифференциальной диагностики ССД.

**Клинический случай:** Больная С., 59 лет, поступила в отделение кардиологии с жалобами на периодические, неинтенсивные, кратковременные колющие боли в области сердца при физической нагрузке 300-500 метров, приступы учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца, особенно в ночное время, одышку

при подъеме на 1 этаж, повышение АД до 180/100 мм.рт.ст., периодический сухой кашель.

**Анамнез заболевания:** В течение 5 лет отмечает повышение АД и головную боль при физической нагрузке, что связывает с изменением погоды и отягощенной наследственностью, и принимает гипотензивные препараты (b-блокаторы, ингибиторы АПФ), которые часто не дают ожидаемого результата. Около 3-х лет назад появилась одышка при физической нагрузке, которая усилилась за последнее время. Вредные привычки отрицает, диету не соблюдает. Хронические заболевания и оперативные вмешательства отрицает. В течение 4-5 дней предшествовавших госпитализации, пациентку после физической нагрузки беспокоили участвовавшие колющие боли в области сердца, повышение артериального давления, приступы учащенного сердцебиения, одышка.

**Объективно при поступлении:** общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и слизистые оболочки бледно-розового цвета, язык с белым налетом, розовый, влажный, температура тела 36,7°C. При общем осмотре обращают на себя внимание радиальные складки кожи вокруг рта. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, ЧДД 20. При аускультации сердца тоны аритмичны, приглушены, шумов нет, ЧСС 82 уд/мин. Пульс твердый, аритмичный, 82 уд/мин, АД на обеих руках 180/110 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, свободное.

Для уточнения диагноза был назначен ряд лабораторных и функциональных методов исследования, в ходе которых были выявлены следующие изменения:

**Общий клинический анализ крови:** Нв-155 г/л, Эритроциты- $5,0 \cdot 10^9$  г/л, Лейкоциты- $5,3 \cdot 10^{12}$  г/л, СОЭ-4 мм/ч.

**Биохимический анализ крови:** Бил.общ.-5,5 ммоль/л, Креат.-0,082 ммоль/л, АСАТ- 8,4, АЛАТ- 37,8.

**Анализ мочи:** Альбуминурия.

**ЭКГ:** нарушение процессов поздней реполяризации ЛЖ, частая желудочковая экстрасистолия V градации ЧСС - 82 уд. в мин.

**ЭХОКС:** Дилатация обоих предсердий 1ст. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ с дилатацией. Систолическая функция и глобальная сократимость ЛЖ диффузно снижены. Створки МК уплотнены. Стенки

аорты и полулуния аортального клапана уплотнены, раскрытие достаточное. Свободной жидкости в полости перикарда не определяется.

МСКТ-ОГК (64 среза): Интерстициальные изменения легких, признаки базального пневмосклероза, очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Аортокардиосклероз. Остеохондроз, спондилоартроз, спондилез грудного отдела позвоночника.

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ: За время мониторинга фиксировался синусовый ритм с преобладанием нормокардических ритмов. ЧСС в дневное время - 82 уд. в мин, в ночное время 67. Макс. ЧСС-114, мин.-55. Зафиксирована частая желудочковая экстрасистолия V градации по классификации M. Ryan, тип распределения симпатикозависимый (всего 16524 ЖЭ), максимально 1324 ЖЭ в час. Достигнута субмаксимальная ЧСС. Диагностически значимые паузы, не выявлены. На фоне исходных нарушений процессов поздней реполяризации - диагностически значимые эпизоды смещения СТ-Т не выявлены.

При осмотре глазного дна окулистом выявлена ангиопатия сетчатки обоих глаз (АС).

На основании проведенного обследования и консультации ревматолога был выставлен диагноз: Системная склеродермия, диффузная форма, хроническое течение, активность 2-й степени. Диффузный пневмосклероз. ЛН 1-й ст. ГБ II ст (ГЛЖ, АС), 2 ст риск 3. ИБС. Диффузный кардиосклероз и атеросклероз аорты. СН I, ФК III по NYHA.

В ходе проводимой терапии к стандартной схеме лечения (антиагреганты, нитраты, статины, диуретики) обязательно были добавлены глюкокортикоиды (преднизолон) и цитостатический препарат метотрексат, проведена замена б-блокаторов на блокаторы Са<sup>+</sup> каналов.

На фоне коррекции лечения наблюдалось улучшение общего состояния пациента, стабилизация АД в пределах 140 / 90 мм.рт.ст., уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке. Было рекомендовано придерживаться диеты стол № 10 (гипохолестериновый), осуществлять постоянный контроль АД, наблюдаться у терапевта, кардиолога, ревматолога.

### Выводы

Совокупность симптоматики, данных инструментальных и лабораторных исследований позволили поставить данной пациентке диагноз ССД. Учитывая, описанные выше, клинические симптомы течения заболевания можно вывести четкий алгоритм

дифференциальной диагностики для выработки правильной тактики лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

### Литература

1. Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция) / Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(5). – С. 539-44.
2. Насонов Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
3. Саад, Е. О. Структурные и функциональные изменения по данным эхокардиографии больных системной склеродермией и вариабельность ритма сердца / Е. О. Саад, Л. П. Ананьева, Р. Т. Алекперов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Том 55, № 1. – С. 32-36.
4. Старовойтова, М.Н. Поражение кожи при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова // Научно-практическая ревматология - 2010. - № 2. - С.83-86.
5. Antonias, L. Glucocorticoid effects on myocardial performance in patients with systemic sclerosis / L. Antonias, P.P. Sfikakis, M. Mavrikakis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2001. – Vol. 19. – P.431-437.
6. Giacomelli, R. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis / R. Giacomelli, G. Vaentini, F. Salsano [et al.] // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P.731-736.
7. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis / B. Ruaro, V. Smith, A. Sulli, [et al.] // Korean J. Intern. Med. 2015. – Vol. 30(1). – P. 1-5.
8. Rubio-Rivas M. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis / M. Rubio-Rivas, R. Moreno, X. Corbella // Clin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 569 – 582.

### Резюме

**Исмаилова Е.С., Липатникова А.С., Сысойкина Т.В.** Легочная недостаточность и артериальная гипертензия как «маска» системной склеродермии.

В статье представлена актуальная тема дифференциальной диагностики системной склеродермии. Приводится клинический случай, демонстрирующий «маскировку» системной склеродермии под легочной недостаточностью и артериальной гипертензией. Своевременная диагностика, коррекция лечения с учетом назначения глюкокортикоидов, способствует благоприятному течению заболевания и длительной ремиссии.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, артериальная гипертензия, легочная недостаточность.

### Summary

**Ismailova E.S., Lipatnikova A.S., Sysoykina T.V.** Pulmonary insufficiency and arterial hypertension as a “mask” of systemic scleroderma.

The article presents the current topic of differential diagnosis of systemic scleroderma. A clinical case demonstrating the “masking” of systemic scleroderma under pulmonary insufficiency and arterial hypertension is presented. Timely diagnosis, correction of treatment, taking into account the appointment of glucocorticoids, contributes to a favorable course of the disease and long-term remission.

**Key words:** systemic scleroderma, arterial hypertension, pulmonary insufficiency.

**Рецензент: к.мед.н., доцент Ю.В. Сидоренко**

**ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА**

**В.И. Коломиец<sup>1</sup>, Е.Б. Брежнева<sup>1</sup>, Б.Н. Лысогоров<sup>2</sup>,  
О.Ю. Манохина<sup>2</sup>**

*ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»<sup>1</sup>*

*ГУ ЛНР «КРАСНОДОНСКАЯ ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОРОДСКАЯ  
МНОГОПРОФИЛЬНАЯ БОЛЬНИЦА»<sup>2</sup>*

**Введение**

Синдром Гудпасчера - системный капиллярит с преимущественным поражением альвеол легких и базальных мембран гломерулярного аппарата почек по типу геморрагического пневмонита и гломерулонефрита (геморрагический легочно-почечный синдром). Это аутоиммунная патология, характеризующаяся образованием аутоантител к базальным мембранам почечных клубочков и легочных альвеол.

Заболевание впервые описано патофизиологом З.У. Гудпасчером в 1919 году. Встречается 1 случай на 1 млн. населения. Болеют в любом возрасте в основном мужчины. Выявлены два возрастных пика заболеваемости - в 20-30 лет и 50-60 лет [1,2,3].

Этиология болезни не известна. Клинические наблюдения указывают на связь развития синдрома Гудпасчера с перенесенной вирусной инфекцией, влиянием производственных вредностей (органических растворителей, лаков, бензина), лекарственных препаратов. Заболевание может быть связано с переохлаждением, курением. Отмечена генетическая предрасположенность к данному синдрому у лиц-носителей HLA-DRw15, HLA-DR4 и HLA-DRB1 аллелей. Описаны семейные случаи синдрома Гудпасчера [4,5].

В настоящее время основной теорией патогенеза синдрома Гудпасчера, как и диффузных болезней соединительной ткани, является аутоиммунная. Суть ее заключается в следующем. Под воздействием этиологических факторов базальные мембраны легочных альвеол и почечных клубочков подвергаются антигенной трансформации или в результате срыва устойчивости иммунной системы стимулируется выработка антител к неизменным

их структурным элементам [6]. При вирусной и бактериальной инфекции возможно наличие общих антигенов как в базальных мембранах клубочковых и легочных капилляров, так и в клеточных структурах бактерий, что приводит к выработке в организме перекрестно реагирующих антител. Продуцируемые иммунной системой аутоантитела к базальным мембранам легочных альвеол и почечных клубочков прямо связываются с антигеном мембран в присутствии  $C_3$ -комплемента с последующим развитием воспалительного процесса, что обуславливает морфологическую и клиническую картину заболевания [7].

Аутоиммунный генез синдрома Гудпасчера подкрепляется данными иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического исследований, с помощью которых выявляется патогномичный для данной патологии линейный характер отложений иммунных депозитов на базальных мембранах в легких и в почечных клубочках. Для этого синдрома также характерно повышение в крови больных титра антител к гломерулярной базальной мембране [6,7,8].

Патоморфологическим субстратом синдрома Гудпасчера считают геморрагический некротизирующий альвеолит и нефрозонефрит. При гистологическом исследовании почечной ткани обнаруживают преимущественно поражение клубочков, соответствующее сегментарному очаговому пролиферативно - мембранозному, пролиферативному (чаще экстракапиллярному) или некротизирующему гломерулонефриту с развитием склероза почечных клубочков и реактивным разрастанием соединительной ткани на месте погибших нефронов [4,6].

Данные электронно-микроскопического и иммунофлюоресцентного исследования в качестве характерных признаков синдрома Гудпасчера указывают на утолщение и гомогенизацию базальных мембран, пролиферацию и отек эндотелиальных клеток, линейные отложения (депозиты), состоящие из иммуноглобулинов G и M,  $C_3$  и  $C_4$ -фракцией комплемента, которые при этом синдроме располагаются внутри базальных мембран, а не субэпителиально или субэндотелиально, как при системной красной волчанке, постстрептококковом гломерулонефрите [6,9].

Морфологическое исследование легочной ткани выявляет в начале капиллярит межальвеолярных перегородок, а затем некротизирующий альвеолит. В паренхиме легких, как правило, развивается гемосидероз, степень выраженности которого прямо зависит от

срока заболевания и распространения геморрагии, возникающей при очередном рецидиве болезни. В патологический процесс вовлекаются бронхи и бронхиолы.

При быстром развитии синдрома Гудпасчера, когда патологический процесс в легких характеризуется массивностью поражения, обнаруживаются преимущественно свежие изменения в виде мелких и обширных кровоизлияний, изолированных или сливающихся пневмонических фокусов и полостей распада. Проявления гемосидероза и склероза легких у таких больных выражены слабо. Если же легочная патология прогрессирует медленно, на первое место выступает очаговый или диффузный гемосидероз и фиброз ткани органа. Степень тяжести поражения легких и почек у больных на разных этапах заболевания различна. В одних случаях преобладает патология почек, в других поражение легких, в третьих легочные и почечные изменения выражены одинаково [2,6].

Патология почек может предшествовать заболеванию легких (от нескольких дней до недель), однако она не всегда сразу распознается. Болезнь может начинаться остро с высокой температуры, кровохарканья, легочного кровотечения. Вначале количество крови в мокроте может быть небольшим, а затем более значительным. Возможны астмоидные приступы с нарастанием признаков дыхательной недостаточности. Одновременно появляются симптомы поражения почек, которые могут проявляться микрогематурией (или макрогематурией), протеинурией, пиурией и цилиндрурией, реже – азотемией. Во многих случаях формируется прогрессирующая почечная недостаточность на фоне олигурии и даже анурии [2,9,10].

Одним из важных признаков синдрома Гудпасчера, возникающих уже в ранние сроки заболевания, является железодефицитная анемия, которая развивается вследствие частого кровохарканья (или легочного кровотечения), макрогематурии и геморрагий в легочные альвеолы [4,10].

Клиническое течение синдрома Гудпасчера очень вариабельно. Выделяют три варианта течения данного заболевания: злокачественный, умеренный и медленный. Для злокачественного течения характерны рецидивирующая геморрагическая пневмония и стремительно прогрессирующий диффузный гломерулонефрит. Диагностика заболевания в подобных случаях основывается на сочетании симптомов кровохарканья или легоч-

ного кровотечения с протеинурией, гематурией и цилиндрурией. Заболевание быстро прогрессирует с развитием почечной, реже легочной недостаточности. Железодефицитная анемия развивается рано и бывает значительно выраженной. Иногда наблюдается молниеносное течение болезни.

При втором типе легочно-почечный синдром развивается медленнее и выражен умеренно. Степень выраженности легочной патологии в различные периоды болезни у одного и того же больного отличается большой изменчивостью. Обострение васкулита у подобных больных сопровождается усилением кашля (сухого или с отделением слизистой мокроты), периодическим появлением прожилок крови в мокроте, повышением температуры до субфебрильных цифр и нарастанием одышки. У некоторых больных возникают приступы удушья, иногда присоединяется умеренная артериальная гипертензия. Патология почек при этом варианте течения болезни регистрируется в более поздние периоды заболевания в виде протеинурии и изменений мочевого осадка (небольшая лейкоцитурия, микрогематурия), но возможна и развернутая картина диффузного гломерулонефрита с почечной недостаточностью.

При третьем варианте синдрома Гудпасчера с начала и до конца преобладают в клинической картине явления диффузного гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности. Легочная патология в подобных случаях может выявляться в финале заболевания, причем она не всегда сопровождается симптомами кровохарканья или легочного кровотечения [10,11].

Злокачественный вариант синдрома Гудпасчера дебютирует легочным кровотечением и острой почечной недостаточностью, требующими проведения интенсивной терапии (устранения водно-электролитных нарушений, возмещения кровопотери, ингаляцией кислорода, ИВЛ, гемодиализа или перитонеального диализа).

В других случаях заболевание может начинаться с общих симптомов: субфебрилитета, недомогания, похудания. Иногда появлению жалоб предшествует перенесенная острая респираторная вирусная инфекция. Из специфических симптомов обычно первыми развиваются признаки поражения легких – кашель, прогрессирующая одышка, цианоз, боль в грудной клетке, рецидивирующее кровохарканье и легочное кровотечение. Вскоре к легочным проявлениям добавляется почечная симптоматика: гематурия, олигурия, пе-

риферические отеки, артериальная гипертензия. Поражение легких при синдроме Гудпасчера нередко осложняется сердечной астмой и отеком легких. У 10-15% пациентов синдром манифестирует с клинических признаков гломерулонефрита. Во многих случаях течение заболевания сопровождается миалгиями, артралгиями, геморрагиями кожи и слизистых оболочек, интратетинальными кровоизлияниями, перикардитами [10,12,13].

При обследовании больных с этим синдромом обращает на себя внимание бледность кожных покровов, пастозность или отеки лица, учащенное и поверхностное дыхание. Над легкими может определяться как притупленный, так и притупленно-тимпанический перкуторный звук. В легких выслушиваются: жесткое дыхание, сухие и влажные разнокалиберные хрипы (особенно в период легочного кровотечения). Сердечная деятельность обычно ритмичная, ускоренная, но могут выявляться различные нарушения ритма и проводимости сердца. Пульс частый, малого наполнения, мягкий. Артериальное давление у большинства больных в пределах нормы, но может быть умеренная артериальная гипертензия. В случаях тяжелого течения заболевания отмечаются геморрагические изменения кожи и слизистых оболочек, гепатомегалия, спленомегалия, признаки сердечной декомпенсации, перикардиты. Указанный порядок возникновения симптомов при синдроме Гудпасчера является классическим [13].

Описываются и менее типичные варианты болезни, когда вышеперечисленные признаки могут отсутствовать, а на первое место в начале заболевания выходят общие симптомы: повышение температуры, артралгии, миалгии, диспептические явления и др. Постановка диагноза в таких случаях весьма затруднена [13].

В общем анализе крови у больных с синдромом Гудпасчера обнаруживается железодефицитная гипохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, значительное увеличение СОЭ. Для общего анализа мочи характерна протеинурия, цилиндрурия, эритроцитурия. В пробе по Зимницкому выявляется гипоизостенурия. В биохимических анализах крови определяется нарастание уровня креатинина, мочевины, серомукоида и снижение концентрации железа. Иммунологические исследования крови позволяют обнаруживать снижение количества Т - лимфоцитов – супрессоров и циркулирующие иммунные комплексы [11].

Наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики синдрома Гудпасчера является определение антител к базальной мембране клубочков (Anti-GBM) с помощью иммунофлюоресцентного или радиоиммунологического анализов [2,3]. В мокроте при этом заболевании обнаруживают гемосидерин и сидерофаги.

На рентгенограммах легких видны двусторонние рыхлые инфильтраты, распространяющиеся из прикорневых отделов к периферии, преимущественно в нижних долях или прикорневой и срединной локализации, которые имеют переходящий характер и могут спонтанно исчезать. В редких случаях они могут сливаться или развиваются с одной стороны. Диффузное затемнение в легких отмечается во время легочного кровотечения и связано с интраальвеолярной геморрагией [14].

Морфологическое подтверждение синдрома Гудпасчера основывается на данных биопсии легких и почек. Наиболее типичной гистологической картиной в легких при этом синдроме является капиллярит межалвеолярных перегородок, а затем некротизирующий альвеолит. В паренхиме легких, как правило, развивается гемосидероз, возникающий при очередном рецидиве болезни. Степень его выраженности прямо зависит от сроков заболевания и распространенности геморрагии. В патологический процесс вовлекаются бронхи и бронхиолы [15].

При гистологическом исследовании почек у больных с синдромом Гудпасчера обнаруживают преимущественно поражение клубочков, соответствующее сегментарному очаговому пролиферативно-мембранозному, пролиферативному (чаще экстракапиллярному) или некротизирующему гломерулонефриту с реактивным разрастанием на месте погибших нефронов соединительной ткани с развитием склероза почечных клубочков [4,9].

Вспомогательное значение имеют результаты инструментальной диагностики: спирометрии, УЗИ почек, ЭКГ, ЭхоКГ. В рамках проведения диагностических мероприятий при синдроме Гудпасчера необходимо исключить рак легких, туберкулез, бронхоэктазы, идиопатический гемосидероз легких, системную красную волчанку, узелковый периартериит, геморрагический васкулит, синдром Черджа-Стросса, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, криоглобулинемию.

В остром периоде синдрома Гудпасчера показано назначение пульс-терапии метилпреднизолоном или комбинированной

пульс-терапии (метилпреднизолон+циклофосфан) с последующим переводом на поддерживающую терапию после достижения клинико-лабораторной и рентгенологической ремиссии. С целью элиминации циркулирующих иммунных комплексов проводится плазмафорез. Симптоматическая терапия синдрома включает переливание эритроцитарной массы и плазмы крови, назначение препаратов железа. При развитии терминальной почечной недостаточности применяются сеансы гемодиализа. Возможно выполнение нефрэктомии с последующей трансплантацией почки, однако это не исключает рецидива некротизирующего гломерулонефрита в трансплантате [2,4].

Течение синдрома Гудпасчера неуклонно прогрессирующее. Прогноз - мало обнадеживающий. Гибель пациентов происходит вследствие профузных легочных кровотечений, тяжелой почечной или дыхательной недостаточности. При злокачественном варианте летальный исход наступает в считанные недели. В других случаях продолжительность жизни колеблется от нескольких месяцев до 1-3 лет. В литературе описаны единичные спонтанные ремиссии синдрома Гудпасчера [16]. Диагностику и лечение синдрома должны осуществлять совместно ревматологи, пульмонологи и нефрологи.

### **Материалы и методы исследования**

В связи с недостаточностью знаний по диагностике и лечению синдрома Гудпасчера, а также редкостью этой патологии каждый случай синдрома представляет большой теоретический и практический интерес. Приводим собственное наблюдение синдрома Гудпасчера, который был клинически расценен как двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония с выраженным кровохарканьем и железодефицитной анемией тяжелой степени.

Больную Д., 66 лет, в течение месяца после острой респираторной вирусной инфекции беспокоили боли в мышцах и суставах рук и ног, повышение температуры тела до субфебрильных цифр и похудение. Около 10 лет у пациентки гипертоническая болезнь и варикозное расширение вен нижних конечностей. При обращении в поликлинику был поставлен

диагноз: полиостеоартрит. Назначено дообследование и лечение неспецифическими противовоспалительными средствами.

Ультразвуковое исследование почек позволило обнаружить мочекаменную болезнь. В общем анализе мочи выявлена гематурия, лейкоцитурия, протеинурия. Клинический анализ крови – без патологии.

На рентгенограмме органов грудной клетки – возрастные изменения. Пациентка госпитализирована в урологическое отделение с диагнозом – острый левосторонний пиелонефрит, мочекаменная болезнь.

При поступлении - общее состояние средней тяжести. Кожа бледная. Голени и стопы пастозны. Дыхание везикулярное, ослабленное в базальных отделах; ЧДД - 17 в 1 мин. Сердечная деятельность ритмичная, тоны умеренно приглушены; ЧСС - 104 в 1 мин. Артериальное давление - 170/100 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень - у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого- положителен слева.

Общий анализ мочи: цвет мясных помоев, слабо-кислая, эритроциты свежие и измененные- 1/2 поля зрения, лейкоциты- 2/3 поля зрения, белок -2,3 г/л, цилиндры зернистые - 4-6 в поле зрения. Креатинин - 244 мкмоль/л; мочевины - 16,2 ммоль/л; общий белок - 53 г/л; общий холестерин - 3,2 ммоль/л; общий билирубин - 9,5 мкмоль/л; АЛТ - 12 ед/л; АСТ - 14 ед/л; сахар крови - 5,7 ммоль/л. Общий анализ крови - без патологии.

Несмотря на лечение на четвертые сутки пребывания в стационаре состояние больной ухудшилось. Появился кашель, кровохарканье. Дыхание стало жестким ослабленным в нижних отделах легких, там же - крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. Усилена антибактериальная терапия и начата гемостатическая и дезинтоксикационная. Однако, самочувствие и состояние больной прогрессивно ухудшалось. Развилась гипохромная анемия (эритроциты -  $2,0 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин - 62 г/л; цветной показатель - 0,85), появился лейкоцитоз (лейкоциты -  $11,9 \times 10^9$ /л) и ускорилась СОЭ (21 мм/час).

В анализе мокроты - большое количество эритроцитов, альвеолярных клеток с наличием в них гемосидерина. На компьютерных томограммах легких с обеих сторон во всех сегментах отмечаются обширные гетерогенные участки консолидации легочной ткани с нечеткими контурами, сливающиеся между собой и поражающие легкие субтотально. Просвет бронхов на этом уровне прослеживается. Дополнительные образования не определяются. Имеются признаки выраженной двусторонней субтотальной деструктивной полисегментарной пневмонии. Электрокардиографически у больной зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 120 в минуту и нарушением реполяризации в задних отделах левого желудочка.

### Полученные результаты и их обсуждение

На основании клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз: Внегоспитальная двусторонняя субтотальная пневмония, кровохарканье. Туберкулез легких? Рак легкого? Острый левосторонний пиелонефрит. Железодефицитная анемия.

Проводимая интенсивная терапия эффекта не дала. На седьмые сутки пребывания в стационаре больная умерла.

При гистологическом исследовании в легких выявлены следующие изменения: просветы альвеол и респираторных бронхиол расширены, туго выполнены кровью с преобладанием эритроцитов; обилие гемосидерофагов. Капилляры и венулы межалвеолярных перегородок четко очерчены с плазматическим пропитыванием стенок и пролиферацией эндотелия. Определяются очаги некрозов, отдельные фокусы гнойно-некротической пневмонии.

В клубочках почек при гистологическом исследовании картина экстра- и интракапиллярного гломерулонефрита. Большинство клубочков с фибриноидным некрозом капиллярных петель, капилляры местами спаяны с капсулой клубочков. Капсулы клубочков, извитые каналы и собирательные трубки содержат эритроциты и белковые цилиндры. Вокруг некоторых гиалинизированных клубочков и артериол инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток и гистиоцитов.

Эти данные позволили выставить патологоанатомический диагноз: Синдром Гудпасчера (геморрагический легочно-почечный синдром). Двусторонняя геморрагическая пневмония. Острый гломерулонефрит. Кровохарканье, гематурия, анемия, острая почечная недостаточность. Смерть больной наступила от острой почечной и легочно-сердечной недостаточности.

### Выводы

1. Следовательно синдром Гудпасчера, являясь системным иммунно-воспалительным поражением капилляров почек и легких, может протекать со значительной вариабельностью клинических проявлений вплоть до молниеносного прогрессирования симптомов с возникновением кровохарканья, гематурии, протеинурии, анемии и лейкоцитоза.

2. Выраженная тяжесть состояния больных, различная последовательность возникновения патологии почек или легких, необ-

ходимость дифференциации с рядом других заболеваний, сопровождающихся геморрагическим легочно-почечным синдромом, представляют собой особую трудность в первичной диагностике синдрома Гудпасчера. Тем не менее, этот синдром можно предположить даже тогда, когда (на момент обследования) отсутствует легочное кровотечение. Картина «изолированного» нефрита, молниеносно развивающегося, без типичных признаков системного заболевания, характерных для других видов нефропатий с быстрым прогрессированием, позволяет заподозрить аутоиммунную патологию почечных клубочков, которая в последующем приводит к повреждению мембран легочных альвеол с развитием коморбидного поражения почек и легких. Если же при этом имеется и кровохарканье, сидерофаги в мокроте, альвеолярная инфильтрация на рентгенограммах легких и железодефицитная анемия, то диагноз синдрома Гудпасчера становится вполне вероятным.

3. Абсолютно специфических методов диагностики синдрома не существует. Самым чувствительным методом выявления этой патологии (при жизни) считается определение антител к базальным мембранам клубочков и легочных альвеол.

4. Вероятность возникновения и тяжесть течения системных аутоиммунных заболеваний, в том числе васкулитов, часто недооценивается врачами разных специальностей, особенно при отсутствии достаточных знаний и опыта. Редкие болезни и синдромы, к которым относится и синдром Гудпасчера, все же встречаются в клинической практике, и напоминание об их проявлениях для диагностики, лечения и профилактики, а также указания на возможность атипичного фулминантного течения и трагического исхода являются весьма полезными.

### Литература

1. Балданова И.Р. Клинико-анатомическое наблюдение редких случаев из практики / И.Р. Балданова, Л.Л. Зубкова, И.В. Борхонова // Вестник Бурятского государственного университета. - 2010. - №12. - С.119-123.
2. Зборовская И.А. Синдром Гудпасчера [Электронный ресурс] - Режим доступа: URL:<http://visual.rheumatology.ru/sindrom-gudpaschera.html>.
3. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение / Н.А. Мухин // Фарматека. 2011; 18:8-14.
4. Мостовой Ю.М. Гудпасчера синдром [Электронный ресурс] / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук. - Режим доступа: URL: <https://radio-med/ru/publication/sindrom-gudpaschera-sindrom>.

5. Нефрология. Клинические рекомендации / под ред. Е.М.Шилова, А.В.Смирнова, Н.Л.Козловской. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - С.227-234.
6. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение / Д.Ю. Овсянников, М.Ю. Волков, Ш.А. Гитинов [и др.] // Трудный пациент. - 2015. - Т.13, №8-9. - С.45-48.
7. Шалыга И.Ф. Синдром Гудпасчера (случай из клинической практики) / И.Ф. Шалыга, Л.А. Мартемьянова, О.В. Конопляник // Проблемы здоровья и экологии. - 2012. - №1 (31). - С.150-154.
8. Шилов Е.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстропрогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями) / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева // Нефрология. - 2015. - Т.19, №6. - С.73-82.
9. Cui Z. Advances in human anti-glomerular basement membrane disease / Z. Cui, M.N. Zhao // Nature Reviews Nephrology. - 2011. - Vol. 7(12). - P. 697-705. DOI:10.1038/nrneph/2011.89
10. Feragalli B. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. [Text] / B. Feragalli, C. Mantini, M. Sperandeo [et al.] // The British J Radiology. - 2016. - Vol.89. - P. 20-26. - DOI:10.1259/bir.20150992.
11. Goodpasture E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza / E. Goodpasture // Am. Medical Sci. - 1919. - Vol.158. - P. 863-870.
12. Greaco A. Goodpasture`s syndrome: A clinical update / A. Greaco, M. IdaRizzo, A. DeVergilio [et al.] // Autoimmunity Reviews. - 2015. - Vol.14(3). - P. 246-253. - DOI: 10.1016/j.a.utrev.2014.11.006.
13. Hellmark T. Diagnosis and classification of Goodpasture`s disease (anti-GBM) / T. Hellmark, M. Segelmark // J. Autoimmunity. - 2014. - Vol.48-49. - P. 108-112. - DOI:10.1016/j.jaut.2014.01.024.
14. Ohlsson S. Circulating anti-glomerular bazement membrane antibodies with predominanse of subclass IgG4 and false-ntgative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease / S. Ohlsson, H. Herlitz, S. Lundberg [et al.] // Amer. J. Ridnee Diseases. - 2014. - Vol.63. - P. 289-293. - DOI: 10.1053/j.ajkd. 2013.08.032.
15. Stanton M.C. Goodpasture`s syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis) / M.C. Stanton, J.D. Tange // Australasian annals of medicine. - 1958. - Vol.7(2). - P. 132-144.
16. Silva N. Anti-glomerular basement membrane disease: A case report of an uncommon presentation / N. Silva, L. Oliveira, M. Frutuoso, T. Morgado // J. Clini Nephrol. - 2019. - Vol.3. - P. 061-065. - DOI: 10.29328/journal.jcn.1001027

### Резюме

**Коломиец В.И., Брежнева Е.Б., Лысогоров Б.Н., Манохина О.Ю.** *Диагностика синдрома Гудпасчера.*

Описан случай редкой патологии – синдрома Гудпасчера у женщины 66 лет с нетипичным вариантом болезни, когда в начале болезни появляются нехарактерные симптомы: повышение температуры тела, артралгия, миалгия, признаки мочекаменной болезни при отсутствии изменений в клиническом анализе крови и исходно нормальной рентгенограмме органов грудной клетки. Отмечена трудность предварительной диагностики неуклонно прогрессирующего молниеносно протекающего геморрагического пневмо-ренального синдрома и показана возможность при наличии достаточных знаний и опыта врачей прижизненной диагностики этой патологии.

**Ключевые слова:** синдром Гудпасчера, клинико-лабораторная и морфологическая диагностика.

### Summary

**Kolomyets V.I., Brezhneva L.B., Lisogorov B.N., Manohina O.Y.** *Diagnosis of Goodpasture's syndrome.*

A rare pathological case of Goodpasture's syndrome is described in a woman at the age of 66 with non-typical variant of a disease when in early of the disease non-typical symptoms develop: increase of body temperature, pain in joints, pain in muscles, signs of urinary stone disease and absence of changes in clinical analysis of blood and normal X-ray of organs in chest cavity. Preliminary diagnosis of hemorrhagic pneumonia – renal syndrome which progresses rapidly is hampered and a possibility to diagnose this pathology in vivo is demonstrated.

**Key words:** Goodpasture's syndrome, clinical, laboratory and morphologic diagnostics.

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

## **ХРОНИЧЕСКИЙ АЛКОГОЛИЗМ У ЖЕНЩИН, КАК МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ**

**Т.В. Кравцова, Е.В. Кречина, О.В. Голобокова**

*Астраханский государственный медицинский университет*

Ученые, возглавляемые Стивеном Беннером установили, что предки человека научились перерабатывать этиловый спирт около 10 млн. лет назад (доказано, что последний совместный предок людей и орангутанга не мог расщеплять алкоголь и только когда ветвь шимпанзе, человека и гориллы отделилась от ветви орангутангов, далекие предки человека научились перерабатывать спирт в 40 раз эффективнее. Они находили этанол в переспевших плодах, а первые люди, спустившись с деревьев на землю, еще чаще стали употреблять их. Энергия спирта способствовала выживанию человека в тяжелых условиях [18].

Несмотря на такую огромную положительную роль этанола в жизни и развитии всего человечества, употребление алкоголя в современном обществе, приобрело негативный оттенок и достигло масштабов «проблемы». Это обусловлено весомым вкладом злоупотребления алкоголем в формирование широкого спектра заболеваний, которые в большей или меньшей степени сопряжены с употреблением алкоголя у 90% трудоспособного населения. Затрагивая практически все сферы жизни человека, алкоголизация населения приобрела характер «социальной проблемы» [5, 12, 14, 15]. Так, по данным разных авторов алкоголизм занимает четвертое место среди факторов, угрожающих здоровью – после сердечно-сосудистых заболеваний ([15], рака, курения и патологии печени [4, 15, 25, 30, 31], а также вносит существенный вклад в показатели смертности [24, 22] и социальное неблагополучие (суициды, пожары, несчастные случаи) [15].

Одной из главных задач психиатра-нарколога, является предотвращение формирования алкогольной зависимости и связанных с ними разрушительных для здоровья последствий. Несмотря на активные усилия специалистов, в области наркологии и смежных дисциплин, в разработке новых методов лечения наркологических больных отмечается низкая эффективность специализированного лечения [6, 7, 8, 13].

Хорошо известно, что формирование зависимости от алкоголя (как, впрочем, и всех зависимостей) происходит постепенно: один этап сменяется другим [19]. Развитие алкоголизма имеет устойчивый алгоритм: этап первых проб, этап эпизодического приема, этап систематического приема, этап злоупотребления, этап формирования психической зависимости, этап формирования физической зависимости и этап последствий хронической интоксикации [11, 29]. Другими словами, развернутому этапу болезни предшествует довольно длительный донозологический период употребления этанола (бытовое пьянство), в течение которого возможно, если и не предотвратить переход в хроническую форму, то существенно затормозить ее формирование.

Принимая во внимание, что помимо наследственной предрасположенности, причиной алкоголизации является личностная несостоятельность, одним из важнейших аспектов профилактики является выявление и коррекция психологических факторов риска [9,10,17,21,23].

В отечественной и зарубежной литературе накоплен обширный материал по этому вопросу. Однако, в большинстве работ объектом исследования, как правило, выступали лица с уже установленным диагнозом «Хронический алкоголизм» шифр по МКБ X (F 10.2), с развернутой стадией болезни (2 стадия) и сформированным патологическим гомеостазом, с наличием алкоголь обусловленной органической патологией. Выявляемые личностные и психические отклонений на развернутом этапе болезни, никак нельзя назвать предрасполагающими. Скорее всего, они являются «вторичными», сформированными в ходе развития болезни и токсического действия этанола на центральную нервную систему и на весь организм. Или - результатом усугубления личностной несостоятельности, обозначая места наименьшего сопротивления. Наиболее перспективным в контексте профилактических задач представляется изучение личностных особенностей, определение психологических мишеней и их коррекция на донозологическом этапе употребления алкоголя (как и других ПАВ или нехимических аддикций).

Веками человечество употребляло алкоголь и зависимость от этанола в основном затрагивала мужское население планеты и России, в частности. Долгие годы соотношение мужчин и женщин с диагнозом хронический алкоголизм составляло 1:5, но в последнее десятилетие отмечается негативная тенденция сокращения этого разрыва до 1: 4,2 [28]. Это в свою очередь представляет собой угрозу

всему человечеству. Женщина является хранительницей не только «семейного очага», но и хранительницей генофонда человека, и именно от здоровья женщины, от ее образа жизни в процессе всего ее жизненного цикла и, особенно, в период беременности, зависит здоровье (физическое и психическое) ее потомства.

Проблема алкоголизации женщин в настоящее время стоит достаточно остро. Об этом свидетельствует не только прямые медицинские последствия: рост количества больных алкоголизмом женщин [1], количество отравлений этанолом среди женщин [12], но и косвенные: увеличение среди женщин заболеваний связанных с приемом этилового спирта [20], увеличения количества аборт (так как беременность была не планированная и наступала в состоянии алкогольного опьянения) [2], рождения детей алкогольным синдромом плода у женщин, злоупотребляющих алкоголем в период беременности [16] и детей с органической патологией ЦНС [27], а также с различными психическими отклонениями [27].

Как правило, все профилактические мероприятия в настоящее время сводятся к двум направлениям: первое направление это работа с людьми зависимыми (то есть с лицами на этапе сформированной психической и физической зависимостями); второе направление это работа с детьми и подростками в образовательных учреждениях. Как уже упоминалось, в первом случае это работа с уже измененной личностью и измененными ценностями человека, во втором случае - работа с еще не сформированной личностью и ценностями.

В последние годы в современных профилактических мероприятиях, делаются попытки сделать антиалкогольную профилактику специфичной и направленной не только на устранение факторов риска, но и на усиление и формирование факторов защиты [3, 26].

### **Выводы**

Таким образом, анализ литературы позволил определить наиболее эффективные направления профилактической работы в борьбе с острой и хронической алкогольной интоксикацией, как «медико-социальной проблемой»:

1. Наиболее эффективной в настоящее время является «первичная профилактика», а именно работа с лицами на доболезненном этапе, так как именно на донологическом этапе врачи психиатры-наркологи, клинические психологи работают с еще не измененной личностью, чем и обуславливается высокая степень эффективности первичной профилактики.

2. Необходимо большее внимание уделять лицам трудоспособного возраста, в связи с тем, что они являются самыми активными потребителями алкоголя.

3. Профилактические мероприятия с женским населением на доболезненном этапе, учитывая эффективность «первичной профилактики» позволит решить многие социальные, медицинские задачи, связанные с последствиями алкоголизма, а также сохранит соматическое и генетическое здоровье будущего потомства.

### Литература

1. Бартош Т.П. Акцентуации характера девочек-подростков разных этнических групп Магаданской области, склонных к употреблению алкоголя / Т.П. Бартош, О.П. Бартош, М.В. Мычко // Наркология. - 2015. - № 2. - С. 24-28.

2. Беженарь В.Ф. Особенности соматического и репродуктивного статуса у пациентов с перинатальной гибелью плода / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, Е.В. Фредерикс, Р.И. Анашкина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2019.- Т. 68, № 2. - С. 33-42.

3. Бондарь И.В. Информированность студентов ВУЗов в г. Москвы о наркотических средствах и психотропных веществах как фактор риска наркопотребления (часть 1) / И.В. Бондарь, Ю.Е. Вязовиченко, В.А. Коршунов, Д.А. Вишняков // Наркология. - 2015. - № 6 (162). - С. 37-43.

4. Винникова М.А. Место метадоксила в терапии алкогольного абстинентного синдрома, алкогольной болезни печени и алкогольной полинейропатии // М.А. Винникова, Н.Н. Иванец, А.Ю. Ненастьева, И.В. Жиров // Наркология. - 2014. - Вып. 10 (154). - С. 48-54.

5. Винникова М.А. Интервальная гипоксическо-гипероксическая тренировка в терапии больных с зависимостью от алкоголя: результаты слепого плацебо-контролируемого исследования / М.А. Винникова, М.С. Титков // Наркология. - 2015. - № 3. - С. 24-30.

6. Власовских Р.В. Оценка эффективности программы реабилитации зависимых от психоактивных веществ амбулаторном реабилитационном отделении наркологического диспансера / Р.В. Власовских, И.Б. Гаспер, Л.А. Давлетов [и др.] // Вопросы наркологии. - 2013. - № 3. - С. 60-69.

7. Горднова М.Ю. Точка сближения: 12 шагов и пролонгированный инъекционный налтрексон. Возможности и ресурсы / М.Ю. Горднова, Э.Н. Мубарашкин, Т.С. Залялетдинов // Наркология. - 2014. - Вып. 10 (154). - С. 86-93.

8. Горднова М.Ю. Эффективность наркологического лечения глазами пациента и специалиста / М.Ю. Горднова // Наркология. - 2014. - № 149. - С. 75-78.

9. Егоров А.Ю. Алкоголизм в позднем возрасте: гендерный аспект / А. Ю. Егоров // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2006. - Т. 106, № 9. - С. 17-21.

10. Ерзин А.И. особенности проактивности у наркозависимых лиц с учетом преобладающего типа лечения / А.И. Ерзин, Л.С. Кобзева // Нарколо-

гия. - 2015. - № 4 (160). - С. 63-69.

11. Змановская Е.В. Девиантология (психология отклоняющегося поведения): учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Е.В. Змановская. - М.: Академия, 2003. - 288 с.

12. Клименко Т.В. Психопатологический стереотип формирования клиники алкогольного опьянения / Т.В. Клименко, А.А. Козлов, О.И. Гусева, А.А. Романов // Наркология. - 2015. - № 4 (160). - С. 41-46.

13. Кошкина Е.А. Наркологическая помощь больным алкоголизмом в 2010 г. / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, В.М. Гуртовенко // Наркология. - 2011. - № 6. - С. 12-25.

14. Кошкина Е.А. Проблемы распространения болезней зависимости и основные направления совершенствования наркологической помощи в России / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова // Вопросы наркологии. - 2013. - № 6. - С. 10-26.

15. Леон Д.А. Алкоголь и смертность от болезней системы кровообращения / Д.А. Леон, В. Школьников, М. Макки [и др.] // Демоскоп. - 2011. - № 462-461. - С. 17.

16. Малахова Ж.Л. Фетальный алкогольный синдром патогенетические основы / Ж.Л. Малахова, А.В. Ефремов // Наркология. - 2014. - Вып. 11 (155). - С. 74-83.

17. Малыгин В.Л. Коррекция дезадаптивных личностных свойств, как факторов риска приобщения к психоактивным веществам / В.Л. Малыгин, И.М. Туревский, Л.А. Григорьева // Дискуссионные вопросы наркологии: профилактика, лечение и реабилитация. Материалы Российской конференции Иваново, 8-10 июня 2005 года. - С. 135-136.

18. Новостные материалы наркологического сообщества // Наркология. - 2015. - Вып. 1 (157). - С. 3-10.

19. Плоткин Ф.Б. О некоторых проблемах диагностики в наркологии / Ф.Б. Плоткин, Т.В. Короткевич // Наркология. - 2014. - Вып. 11 (155). - С. 89-99.

20. Саввина Н.В. Анализ потенциальной мискоассификации причин смерти от болезней системы кровообращения по данным бюро судебно-медицинской экспертизы в г. Якутске в 2007-2018 гг. / Н.В. Саввина, О.Г. Бессонова, Е.А. Борисова [и др.] // Экология человека. - 2019. - № 10. - С. 59-66.

21. Самошкин А.А. Технологии профилактики наркологических заболеваний / А.А. Самошкин, И.Б. Васильев // Вопросы наркологии. - 2001. - № 2. - С. 41-46.

22. Сапожников С.П. Алкоголь как социальный десинхронизатор суточных особенностей внезапной сердечной смерти / С.П. Сапожников, В.А. Козлов, А.В. Голенков [и др.] // Наркология. - 2014. - Вып. 10 (154). - С. 80-85.

23. Сидоров П.И. Системный мониторинг социальных недугов / П.И. Сидоров, И.А. Новикова // Наркология. - 2007. - № 8. - С. 37-42.

24. Сапожников С.П. Зависимость частоты самоубийств среди городского населения Чувашии от времени суток и приема алкоголя / С.П. Сапожников, П.Б. Карышев, В.А. Кичигин, А.В. Голенков // Наркология. - 2013. - № 11. - С. 46-50.

25. Соловьева Н.В. Механизмы нарушения функций печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя / Н.В. Соловьева, Н.В. Бажукова, А.Г. Соловьев // Наркология. – 2014. – Вып. 12 (156). – С. 31-34.

26. Стрижев В.А. Профилактика табакокурения и злоупотребления алкоголем в рамках формирования основ здорового образа жизни среди студентов Кубанского государственного медицинского университета / В.А. Стрижев // Наркология. – 2015. – № 4 (160). – С. 63-69.

27. Хорошкина Л.А. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных женщинами с признаками никотиновой зависимости / Л.А. Хорошкина, Л.А. Кривцова, В.В. Дулинец // Наркология. – 2014. – Вып. 10 (154). – С. 55-58.

28. Шайдукова Л.К. Полимодальная психотерапия женского алкоголизма: воздействие на стигмационные, депривационные, депрессивные, фрустрационные и анозогнозические мишени / Л.К. Шайдукова, Г.А. Гареева // Наркология. – 2015. – № 4 (160). – С. 66-71.

29. Энтин Г. М. Алкогольная и наркотическая зависимость / [Г. М. Энтин, А.Г. Гофман и др.] – М.: Медпрактика-М, 2002. – 328 с. – ISBN 5-901654-32-3

30. *Clinical Practical Guidelines: Managemen of Alcoholic Liver Disease* // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 57. – P. 399-420.

31. *The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an over-view* / Rehm J. [et al.] // *Addiction*. – 2003. – Vol. 98. – P.1209-1228.

### Резюме

**Кравцова Т.В., Кречина Е. В., Голобокова О.В.** Хронический алкоголизм у женщин, как медико-социальная проблема и возможные пути ее решения.

В представленном обзоре анализируются социальные и медико-психологические аспекты алкогольной зависимости на современном этапе. Акцентируется и обосновывается важность истинной первичной профилактики на донозологической стадии становления зависимости, ее психологической составляющей. Подчеркивается особая значимость первичной профилактики женского алкоголизма с позиции его влияния на сохранность генофонда населения страны.

**Ключевые слова:** хронический алкоголизм, донозологическое употребление алкоголя, алкоголизм у женщин, медико-психологические аспекты алкогольной зависимости.

### Summary

**Kravtsova T. V., Krechina E. V., Golobokova O. V.** *Chronic alcoholism in women as a medical and social problem and possible ways to solve it.*

This review analyzes the social and medical –psychological aspects of alcohol dependence at the present stage. The importance of true primary prevention at the pre-nosological stage of addiction development, its psychological component, is emphasized and justified. The special significance of primary prevention of female alcoholism from the point of view of its influence on the preservation of the gene pool of the country's population is emphasized.

**Key words:** chronic alcoholism, prenosological alcohol use, women's alcoholism, medical and psychological aspects of alcohol dependence.

**Рецензент: д.мед.н., профессор Г.С. Рачкаускас**

**НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ВОПРОСАХ ЭТИОЛОГИИ И  
ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА****Т.В. Мироненко, В.С. Бондаренко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»*

*«Рассеянный склероз – это загадка, окруженная тайной».*  
*Уинстон Черчилль, 1939*

Более 180 лет тому назад впервые в своем атласе патанатомии 1835 – 1842 гг. французским патологоанатомом Крювелье (J. Cruveilhier) дано описание одного из тяжелейших органических заболеваний нервной системы, которое он удачно назвал пятнистым или островковым склерозом (sclerose en tache, sclerose en illes). В последующем Карсвелл (R. Carsvell, 1838), Фрериш (F. Frerichs, 1849), Валентинер (W. Valentiner, 1856), Рокитански (E. Rokitansky, 1857) и другие авторы дополнили его патологоанатомическую и клиническую картину. Однако наиболее исчерпывающее описание островкового склероза в качестве самостоятельной нозологической формы (sclerose en plaque) дал Шарко (J.M. Charcot) в 1868 году (цитировано по Д.А. Маркову, 1962), описав значимую в клинической картине триаду симптомов (нистагм, интенционное дрожание, скандированная речь), известную сейчас как триада Шарко [13].

Вначале 20-го столетия выдвигается новый вариант инфекционной гипотезы данного заболевания – вирусный. W.E.Bullock (1913) первый сделал попытку экспериментального получения РС у кроликов при впрыскивании им спинномозговой жидкости больных РС в седалищный нерв.

В 1942 году М.С. Маргулису, В.Д. Соловьеву и А.К. Шубладзе впервые удалось выделить из крови больного острым рассеянным энцефаломиелитом (который тогда отождествлялся с острой формой рассеянного склероза) вирус острого энцефаломиелита [11].

Многие исследователи этого периода указывают на тесную связь острого рассеянного энцефаломиелита с рассеянным склерозом [11, 26, 32, 38, 44], а энцефаломиелит обусловленный антираби-

ческими прививками стали рассматривать как модель РС [35, 39]. Возникла новая аллергическая концепция РС, которой стали придерживаться многие исследователи [29, 30, 34, 35, 49]. Они рассматривали РС и демиелинизацию, как своеобразную форму реакции нервной системы в ходе иммунологических сдвигов происходящих в процессе развития этого заболевания.

Из более специальных и менее распространенных гипотез можно отметить сосудистую концепцию РС, которую высказал Putnam в 1935 году, согласно которой причиной демиелинизации (процесса лежащего в основе патогенеза этого заболевания) являются тромбозы мелких вен головного и спинного мозга.

Открытие в 1929 году витаминов, роли микроэлементов, гормонов, наличие сдвигов в различных видах обмена веществ в организме, обнаруживаемые у больных РС, связь их с нарушением функции печени [36, 50] и некоторых эндокринных органов – щитовидной железы, надпочечников [2] у больных РС позволили обсуждать метаболическую гипотезу этиологии и патогенеза и эндокринную, как вариант метаболической. В качестве возбудителя РС также назывались самые разнообразные вирусы (более 20), но чаще других, как на возможные возбудители указывали на вирусы кори, простого герпеса, аденовирусы, учитывая, что именно к ним часто обнаруживали у больных в крови и ликворе повышение титра антител [31], а также то, что из ткани мозга умерших больных РС удавалось выделить в отдельных случаях указанные вирусы [33].

Наряду с экзогенными факторами РС в конце XX-го столетия продолжают пристально изучать эндогенные механизмы в развитии РС, среди которых важное место занимают генетические факторы. Исследование генетической предрасположенности проводилось в двух аспектах: с одной стороны – изучение семей больных, в том числе близнецовым методом, с другой – установление связи РС с различными генетическими маркерами.

С развитием иммуногенетики появилась новое перспективное направление изучения генетической детерминированности РС. Это стало возможным в связи с открытием генов иммуноглобулинов и генов иммунного ответа Ig, а также генов главной системы тканевой совместимости – HLA.

Эти выводы были подтверждены А. Sadovnick и соавт. [40], которые сделали вывод, что большинство случаев заболевания

детерминируются одним главным геном при участии средовых факторов, в то время как небольшая часть случаев наследуется по классическому закону Менделя. Исходя из этих данных становится понятной редкость семейных форм РС в популяции и частое отсутствие болезни у лиц, имеющих предрасполагающий гаплотип HLA. Однако это не исключает возможность накопления патологического гена в семьях больных, косвенным свидетельством чего, в известной мере, является более частое, чем среди населения, выявляемость специфических гаплотипов A2B7 и A3B7. Лица, несущие антиген B7, характеризуются иммунологической дефектностью в отношении того или иного вируса; это может быть потому, что ген B7 сцеплен с Ir-геном, который регулирует силу иммунного ответа. В случае заражения таким вирусом он не элиминируется, а персистирует в организме. Аналогичный вывод сделали B. Visscher и соавт. [46, 47, 48], которые считают, что это положение находит свою реализацию в более частой (в 15 – 20 раз), чем в популяции, заболеваемости РС лиц, родители которых имели данное заболевание.

Представляют большой интерес работы по изучению генетических маркеров основных реакций метаболизма: N-ацетилирования и окисления, соответственно активности N-ацетилтрансферазы и цитохром P-450 зависимых монооксигеназных ферментов. Было установлено, что для РС характерен медленный тип ацетилирования и быстрый тип окисления [16]. Авторы делают вывод, что для возникновения и развития РС необходим определенный генетически детерминированный метаболический фон, обусловленный активностью двух важных систем организма: монооксигеназной и системы ацетилирования.

Вирусу медленной инфекции также отводят роль только начального пускового механизма, а патогенез этого заболевания связывают с аллергическими и аутоиммунными механизмами. Упомянутые выше авторы считают, что начальным звеном в патогенезе демиелинизации при РС следует считать аллергическую воспалительную реакцию типа гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на антиген вируса, которая облегчает развитие аутоиммунных механизмов, проявляющихся миелинотоксическими и цитотоксическими эффектами по отношению к олигодендроцитам, в основе которых лежит реакция антиген + антитело.

Ю.М. Жаботинский и В.И. Иоффе [9] также считают, что миелинотоксическое действие циркулирующих антител (ЦА) значитель-

но облегчается реакцией гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), которая повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера и способствует проникновению ЦА из крови в вещество ЦНС, где и происходит взаимодействие ЦА с аутоантигенами миеллина и олигодендроцитов. Дезинтеграция миеллина по гипотезе Адамса [21] при РС начинается с протеолиза его основного белка, особенно чувствительного к действию лизосомальных протеиназ воспалительных клеток, участвующих в ГЗТ и локализованного в интермедиарных линиях, где начинается расслоение миеллина и повреждение мембран, которые затем подвергаются фагоцитозу.

Но имеется точка зрения, что вирус не только триггерный агент иммунопатологического процесса, но и в дальнейшем течение заболевания определяется его воздействием на организм [16, 25].

Ряд исследователей отнесли РС к группе аутоиммунных заболеваний, а демиелинизацию стали рассматривать не как результат прямого воздействия какого-либо экзогенного специфического фактора (микробной или вирусной природы), а как последствие нервно-тканевой сенсibilизации [6, 7, 8, 14, 15, 17]. Поэтому аутоиммунная концепция РС нашла свое дальнейшее развитие.

Изучение наследственных факторов в этиологии РС с помощью генетических маркеров подняло проводившиеся в этом направлении работы на качественно новый уровень и придало им новый мощный импульс. В качестве маркеров здесь используются ряд показателей: группы крови, антигены системы HLA, эритроцитарные антигены, насыщенные жирные кислоты, базисные ферменты основных метаболических реакций, один из аллелей Bf – локуса, который кодирует полиморфизм пропердинового фактора, локусы, кодирующие тяжелые и легкие цепи иммуноглобулинов, гены  $\alpha$  и  $\beta$  цепей рецепторов T-клеток и другие. Чаще всего в качестве генетического маркера используются антигены HLA – A3, B7, DR2 [1, 5, 16, 18]. Механизм такой ассоциации неясен. По мнению некоторых авторов [16] в этой ситуации либо гаплотип HLA определяет чувствительность к болезни, либо чувствительность к болезни является следствием взаимодействия генных комплексов, часть которых связана с HLA [5].

В последние десятилетия (2001 – 2020 гг.) данные, полученные с помощью морфологических, иммунологических и нейровизуализационных методов исследований в значительной степени изменили традиционные представления о РС как о заболева-

нии ЦНС, имеющем ремиттирующее течение и приводящем к разрушению только миелина проводников головного и спинного мозга. Оказалось, что даже в фазе клинической ремиссии патологический процесс продолжается, с самого начала заболевания страдают осевые цилиндры нервного волокна и помимо белого вещества ЦНС поражается серое вещество коры и подкорковых образований [3, 4, 10, 19, 20, 42]. При этом целый ряд вопросов до сих пор остается без ответов.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что при РС имеют место два патологических процесса: очаговое воспаление с образованием периваскулярных воспалительных инфильтратов в головном и спинном мозге и нейродегенерация, проявляющаяся диффузным поражением аксонов и апоптозом нейронов. Проявлениями активного воспалительного процесса являются клинические обострения РС, а также появление новых очагов и накопление в них контраста, отражающее нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что определяется при проведении МРТ-исследований (рис. 3,4). Нейродегенерация лежит в основе нарастания неврологического дефицита и необратимой симптоматики, что находит свое отражение в формировании так называемых стойких «черных дыр» (участков необратимой гибели аксонов) и развитии атрофии головного и спинного мозга, видимых при МРТ.

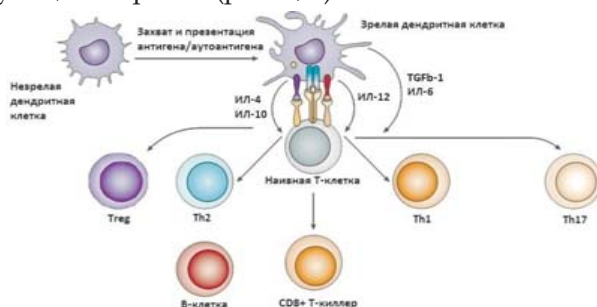
Основной гипотезой иммунопатогенеза этого заболевания является положение об активном проникновении через ГЭБ в ткань мозга Th1-лимфоцитов, потенциально аутоагрессивных к антигенам миелина. Эти Th1-лимфоциты под действием ряда факторов активируются, пролиферируют и «запускают» эффекторные реакции, повреждающие миелин и аксоны. В патогенезе воспалительного аутоиммунного процесса в ЦНС основное значение имеет повышенная продукция Th1-лимфоцитами провоспалительных цитокинов – универсальных посредников межклеточного взаимодействия в иммунной системе. Основными «виновниками» хронического патологического процесса в мозге при РС считаются такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухолей альфа, гаммаинтерферон и интерлейкины – 1 и 2. Th2-лимфоциты, напротив, секретируют противовоспалительные цитокины (интерлейкины – 4,5 и 10) и, вероятно, участвуют в процессах, происходящих в фазе клинической ремиссии, способствуя элиминации Th1-лимфоцитов. Одним из подходов к лечению РС

является попытка изменения соотношения между различными их клонами в пользу Th2-лимфоцитов.

Среди многочисленных научных работ, особое внимание обращает на себя монография В.И. Головкина «Рассеянный склероз в формате 3D» (2014), в которой исследователь отмечает, что новые методы обследования, в частности ПМРС (протонная магнитнорезонансная спектроскопия) помогает выявить метаболические изменения и показывает наличие ранней аксональной дегенерации при этом заболевании. Автор рассматривает РС как дисиммунно-нейродегенеративное заболевание [3].

В последние годы получены новые данные, позволяющие объединить механизмы аксональной и нейрональной дегенерации при РС, обоснована гипотеза двойственной роли воспаления при этом заболевании.

По мнению Т.Е. Шмидт (2016) [20], этапы патогенеза представляются следующим образом (рис. 1, 2).



**Рис. 1.** Схема патогенеза рассеянного склероза

*I стадия.* При попадании какого-либо патогенного фактора (вируса/вирусов и др.), «несущего» чужеродные антигены, в организме включается механизм так называемой клональной селекции, т.е. активируются и пролиферируют определенные клоны Th-лимфоцитов, имеющие специфичные для этих антигенов рецепторы.

Начальная активация в периферической крови Т-клеток, имеющих специфичные для аутоантигенов рецепторы, но находящихся в состоянии клональной анергии, может осуществляться несколькими путями: молекулярная мимикрия, двойная экспрессия их рецепторов и активация суперагентом.

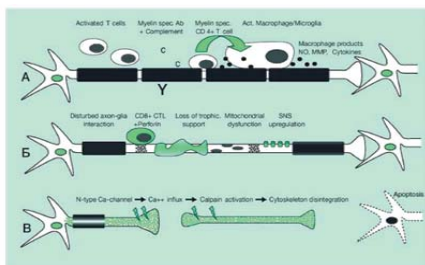


Рис. 2. Схема демиелинизации проводящих путей

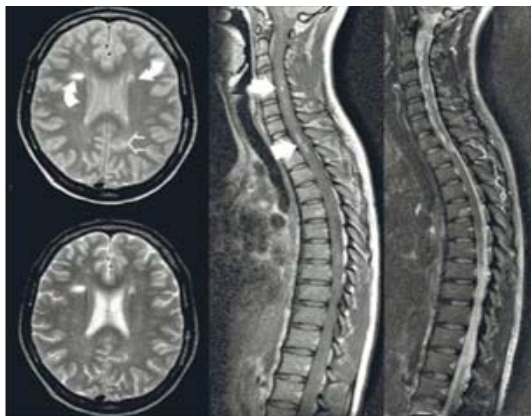
Необходимым этапом активации Т-клеток является формирование тримолекулярного комплекса, который представляет собой трехмерную структуру, включающую ТКР, антиген и молекулу ГКГ II класса. Кроме образования тримолекулярного комплекса для активации Т-клеток необходимо их взаимодействие с так называемыми молекулами костимуляции, без которых Т-клетки не активны, т.е. активация Т-клеток по отношению к собственным тканям происходит при условии одновременного образования тримолекулярного комплекса (ТКР – АГ – ГКГ-II) и костимуляции. Помимо этого, для «выживания» активированных Т-лимфоцитов необходимо присутствие специального антиапоптотического белка FLIP.

*II стадия.* Следующим этапом является проникновение активированных Т-клеток через ГЭБ. Это многоступенчатый процесс, в начале которого активированные Т-лимфоциты взаимодействуют с молекулами адгезии.

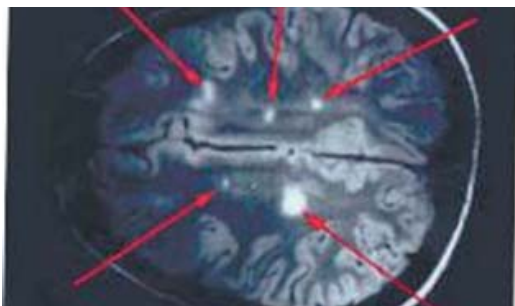
*III стадия.* Проникнув в центральную нервную систему, Т-клетки, уже активированные различными способами по отношению к аутоантигенам, взаимодействуют в ней с антигенпредставляющими клетками (т.е. с клетками, содержащими аутоантигены) – макрофагами, астроцитами и микроглией.

При взаимодействии Th1-клеток с антигенпредставляющими клетками (главным образом, с макрофагами и микроглией) выделяется большое количество биологически активных субстанций, в том числе провоспалительных цитокинов, которые способствуют поддержанию и хронизации воспалительного процесса, а также оказывают прямой повреждающий эффект на миелин ЦНС.

В патогенезе РС участвуют процессы не только клеточного, но и гуморального иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами.



**Рис. 3.** МРТ головного и спинного мозга. Множественные очаги демиелинизации, расположенные перивентрикулярно, а также в шейных сегментах спинного мозга



**Рис. 4.** МРТ головного мозга. Множественные очаги демиелинизации в базальных отделах коры лобных, височных и теменных долей.

Они могут быть вовлечены в патогенез на многих уровнях. При РС В-клетки получают первый активирующий сигнал при встрече рецепторов с АГ, после чего происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела (АТ). В-лимфоциты тоже могут проникать через ГЭБ (вероятно, по тем же механизмам, что и Т-лимфоциты). Кроме того, В-лимфоциты в паренхиме ЦНС могут продуцировать провоспалительные цитокины, т.е. участвовать в патогенезе РС независимо от продукции АТ. Таким образом, В-клеточная иммунная реакция задействована на всех стадиях заболевания [37].

Механизм клинических ремиссий менее понятен. Вероятно, здесь играют роль многие факторы: разрешение воспаления и отека; истощение продукции цитокинов, что уменьшает привлечение моноцитов и активацию микроглии и вызывает сдвиг клеточного баланса в очаге в сторону клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины и нейротрофические факторы; врожденная пластичность нервной системы, позволяющая неповрежденным её участкам брать на себя функцию пострадавших; частичная ремиелинизация за счет неповрежденных ОДЦ.

Ремиелинизация обуславливает лишь частичное восстановление распространения импульса по нервным волокнам, так как вновь образуемая миелиновая оболочка более тонкая, чем нормальная.

Недостаточно выяснены механизмы «неполной» ремиелинизации. Цитокины, комплемент и другие компоненты, выделяемые иммунными клетками, могут повреждать зрелые ОДЦ – миелинообразующие клетки. Одним из наиболее вероятных механизмов недостаточной ремиелинизации может быть нарушение процессов окислительного фосфорилирования, накопление формальдегида и активация протеолиза в ОДЦ.

Определенными факторами, влияющими на ремиелинизацию, являются возраст и пол [27, 41].

Нейродегенерация при РС подтверждается морфологическими данными, свидетельствующими о повреждении и гибели не только аксонов, но и самих нейронов, а также развитием атрофических процессов в головном и спинном мозге. Магнитно-резонансная спектроскопия выявляет заметное снижение уровня основного маркера сохранности аксонов и нейронов – N-ацетиласпартата (NAA) как в очагах, так и в «нормально выглядевшем» при МРТ-исследовании белом и сером веществе головного мозга [22, 23, 45].

Причины дегенерации на сегодняшний день неясны. Существует несколько основных гипотез относительно связи воспаления и нейродегенерации. Наиболее обоснованной и аргументированной представляется гипотеза о том, что воспаление и нейродегенерация взаимосвязаны лишь частично – на ранних этапах развития ремиттирующего РС повреждение аксонов является следствием воспалительной аутоиммунной атаки, а при вторично- и первично-прогрессирующем РС нейродегенеративные процессы развиваются независимо от воспаления.

К настоящему времени выявлено 4 различных типа разрушения миелина: 1) воспалительная аутоиммунная демиелинизация, обусловленная цитотоксическими веществами, выделяемыми Th-лимфоцитами; 2) дополнительным компонентом аутоиммунной демиелинизации является повреждение миелина, обусловленное АТ, продуцируемыми В-лимфоцитами; 3) олигодендроцитопатия, связанная с нарушением функции митохондрий ОДЦ, и их апоптоз, что приводит к нарушению синтеза белков миелина; 4) первичная дегенерация ОДЦ, имеющая признаки, характерные для вирусной инфекции или токсического, но не аутоиммунного поражения. Таким образом, демиелинизация при РС связана как с аутоиммунными воспалительными процессами, так и с первичной дегенерацией ОДЦ [23, 24, 28, 43].

Важное место в патогенезе РС занимают процессы перекисного окисления липидов с образованием избыточного количества свободных радикалов. Патогенетическая роль оксидантного стресса при РС подтверждается и тем, что у многих больных с РС снижен уровень эндогенного антиоксиданта – мочевого кислоты.

Стойкая клиническая симптоматика при переходе РРС в ВПРС обусловлена необратимым повреждением серого вещества мозга и гибелью аксонов.

Таким образом, при РС в головном мозге имеются 3 различных патологических процесса: очаговая воспалительная демиелинизация подкоркового и коркового белого вещества, связанное с демиелинизацией и нейродегенеративным процессом аксональное повреждение и повреждение серого вещества головного и спинного мозга.

В настоящее время большинство исследователей придерживается концепции двухфазной модели РС. Первая фаза, в которой преобладают процессы воспаления, протекает с обострениями и ремиссиями заболевания, сопровождается появлением множества очагов в головном и спинном мозге, часть из которых способна накапливать контрастное вещество, и частично обратимым повреждением аксонов. Вторая фаза, основой которой является нейродегенеративный процесс, характеризуется хроническим прогрессирующим течением с диффузным поражением мозга, отсутствием накопления контраста в очагах и гибелью аксонов.

В последние годы выдвинута и обоснована гипотеза двойственной роли воспаления при РС. Появились данные о протективных компонентах воспалительного процесса. Конечная цель воспаления – восстановление тканевой целостности, что достигается дву-

мя последовательными этапами. Вначале в зону повреждения привлекаются воспалительные клетки (Т и В-лимфоциты, моноциты и др.), что сопровождается продукцией воспалительных цито- и хемокинов и экспрессией молекул адгезии на эндотелиальных клетках. На втором этапе, направленном на регенерацию поврежденной ткани, воспалительные клетки элиминируются из очага или гибнут там вследствие угнетения молекул адгезии, апоптоза и фагоцитоза погибших клеток. Если переход ко второму этапу затруднен, воспаление приобретает черты хронизации. При РС второй этап воспаления частично или полностью заблокирован, в результате чего воспалительные клетки не элиминируются и не уничтожаются путем апоптоза. Таким образом, РС является результатом преобладания деструктивных воспалительных процессов над восстановительными.

Резюмируя все вышеизложенное, можно констатировать, что воспалительные и нейродегенеративные изменения при РС взаимосвязаны и взаимообусловлены, протекают одновременно и параллельно, лишь с преобладанием того или иного процесса на разных стадиях заболевания. Взаимодействие демиелинизации и нейродегенерации сложно и на сегодняшний день изучено недостаточно. Несмотря на множество теорий ряд вопросов этиологии и патогенеза РС остаются неясными.

#### Литература

1. Акимов Г.А. Онтогенетические причины рассеянного склероза / Г.А. Акимов, А.А. Михайленко, В.И. Головкин // Матеріали VIII з'їзду невропатологів, психіатрів та наркологів України. – Харків. – 1990. – Ч.1. – С. 223.
2. Гиткина Л.С. К вопросу о ранних (детских) формах рассеянного склероза / Л.С. Гиткина // Здоровоохранение Белоруссии. – 1956. – № 10. – С. 23-25.
3. Головкин В.И. Рассеянный склероз в формате 3D / В.И. Головкин. – СПб.: Человек, 2014. – 178 с.
4. Гусев Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.
5. Дзюба А.Н. Иммунопатология и иммунорегуляция при рассеянном склерозе / А.Н. Дзюба, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин. – Луганск, 1995. – 256 с.
6. Дьяконова И.Н. К патогенезу рассеянного склероза / И.Н. Дьяконова // Казанский мед. журн. – 1974. – № 3. – С. 16 – 18.
7. Дьяконова И.Н. Иммуногенез при рассеянном склерозе / И.Н. Дьяконова, Т.В. Матвеева, Е.Т. Гуревич. – М., 1984. – С. 19-36.
8. Дьяконова И.Н. Роль иммунных механизмов в патогенезе рассеянного склероза / И.Н. Дьяконова, Т.В. Матвеева // Журн. невропат. и психиатр. имени С.С. Корсакова. – 1982. – Т. 82. – № 3. – С. 380-390.
9. Жаботинский Ю.М. Экспериментальные аллергические демиелини-

зирующие заболевания нервной системы / Ю.М. Жаботинский, В.И. Иоффе. – Л., 1975. – 175 с.

10. Завалишин И.А. Рассеянный склероз: современная концепция патогенеза и патогенетического лечения / И.А. Завалишин, А.В. Переседова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2007. – Том 1. – № 1. – С. 32 – 40.

11. Маньковский Б.М. Множинний дисемінований склероз / Б.М. Маньковский. – Київ, 1941. – 120 с.

12. Маргулис М.С. Демиелинизирующие энцефаломиелиты. Острый рассеянный энцефаломиелит, множественный склероз / М.С. Маргулис, В.Д. Соловьев, А.К. Шубладзе. – М.: Изд-во АМН СССР, 1947. – 160 с.

13. Марков Д.А. Рассеянный склероз / Д.А. Марков // *Многотомное руководство по неврологии*. – Т. 3, кн. 1. – М.: Медииз, 1962. – С. 457 – 501.

14. Марков Д.А. Рассеянный склероз / Д.А. Марков, А.Л. Леонович. – М.: Медицина, 1976. – 296 с.

15. Сверановская В.В. Изучение роли антител в патогенезе различных неврологических заболеваний человека / В.В. Сверановская, О.М. Невская // *Поствакцинальные аллергические реакции и аллергены. Сб. трудов*. – М., 1974. – С. 90 – 93.

16. Хондкарин О.А. Рассеянный склероз / О.А. Хондкарин, И.А. Завалишин, О.М. Невская. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.

17. Черниговская Н.В. О патогенезе рассеянного склероза / Н.В. Черниговская. – М.: Медицина, 1975. – 240 с.

18. Шевелева А.А. Иммуногенетика экспериментального аллергического энцефалита: связь с генетикой рассеянного склероза (обзор литературы) / А.А. Шевелева // *Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. – 1990. – № 4 – С. 130-137.

19. Шмидт Т.Е. Воспаление и нейродегенерация при рассеянном склерозе / Т.Е. Шмидт // *Неврол. журн.* – 2006. – № 3. – С. 46-51.

20. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: руководство для врачей / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 272 с.

21. Adams C. Pathology of multiple sclerosis: progression of the lesion / C. Adams // *Brit. Med. Bull.* – 1977. – Vol. 33. – P. 15-20.

22. Barkhof F. Comparison of MR imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis/ F. Barkhof, M. Filippi, M. Miller // *Brain*. – 1997. – Vol. 120. – P. 2056-2069.

23. Bruck W. Clinical implication of neuropathological findings in multiple sclerosis / W. Bruck // *J. Neurol.* – 2005. – Vol. 252 (Suppl. 3). – P. III/10-III/14.

24. Bruck W. New insights into the pathology of MSA: towards a unified concept? / W. Bruck // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254 (Suppl. 1). – P. 3-9.

25. Detels R. Changes in immune response during relapses in MS patients / R. Detels, L. Myers, G. Ellison // *Neurology*. – 1981. – Vol. 31. – P. 492-495.

26. Flatau E. Sur l'épidémie d'inflammation disséminée du système nerveux en Pologne durnat l'année 1928 / E. Flatau // *L'encephale*. – 1929. – Vol. 24. P. 619-660.

27. Franklin R. The biology of CNS remyelination / R. Franklin, M. Kotter //

J. Neurol. – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 1). – P. 19-25.

28. Lassmann H. Recent neuropathological findings in MS – implication for diagnosis and therapy / H. Lassmann // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 4). – P. IV/2-IV/5.

29. Lechoczky T. Die neuroallergischen Beziehungen in der Histopathologie der multiplen Sklerose / T. Lechoczky. – Budapest, Berlin, 1957. – 65 p.

30. McAlpine D. Multiple sclerosis / D. McAlpine, N.D. Compston, Ch.E. Lumsden. – Edinburgh – London, 1955. – 304 p.

31. Millar J.H. Immunoglobulin M specific for measles and mumps in multiple sclerosis / J.H. Millar, K.B. Fraser, M. Haire // Brit. Med. J. – 1971. – Vol. 2, № 5758. – P. 366-380.

32. Miller H.G. Prognosis in acute disseminated encephalomyelitis; with note on neuromyelitis optica / H.G. Miller, M.J. Evan // Quart. J. Med. – 1953. – Vol. 22. – P. 347 – 379.

33. Norrby E. Viral Antibodies in Multiple Sclerosis / E. Norrby / «Progr. Med. Virol. 24». – Basel e.a., 1978. – P. 1-39.

34. Passow A. Die Bedeutung der Autointoxikation durch Einweisszerfallstoffe für das Krankheitsgeschehen insbesondere beim Rheumatismus und der multiplen Sklerose / A. Passow. – Med. Klin., 1958. – P. 921 – 926.

35. Pette H. Die akutentzündlichen Erkrankungen des Nervensystems / H. Pette. – Leipzig, 1942. – 112 p.

36. Prusak L. Leczenie stwardnienia rozsianego hemolizowana krewia wasna chorego / L. Prusak // Neurol. Neurochir., psychiatr. Polska. – 1958. – Vol. 8. – № 2. – P. 173 – 176.

37. Qin Y. B-cell immunity in MS / Y. Qin, P. Duguet // Int. MS J. – 2003. – № 10. – P. 110 – 120.

38. Redlich E. Über eingäuftes Auftreten von Krankheitsfällen mit den Erscheinungen einer Encephalomyelitis disseminate / E. Redlich // Monstsschr. f. Psychiat. u. Neurol. – 1927. – Vol. 64. – P. 152-184.

39. Roisin L. Relations neuropathologiques entre la sclerose en plaques et les encephalomyelitis experimentales allergiques / L. Roisin // Rev. Neurol. – 1957. – Vol. 97, № 3. – P. 199-201.

40. Sadovnick A. A goodness-of-fit test for the polygenic threshold model: application to multiple sclerosis / A. Sadovnick, M. Spence, S. Tideman // Amer. J. med. Genet. – 1981. – Vol. 8. – P. 355-361.

41. Shields S. Remyelination strategies in MS / S. Shields, R. Franklin, W. Blakemore // Int. MS J. – 1999. – Vol. 6. – № 2. – P. 63-71.

42. Smith A.B. Imaging evaluation of demyelinating processes of the central nervous system / A.B. Smith, J.G. Smirniotopoulos // Posgrad Med. – 2010. – Vol. 86. – P. 218-229.

43. The changing face of MS: new insights into disease-modifying therapies // Med. Frontiers Int. – 2004. – № 10. – P. 1-6.

44. Thygesen P. Prognosis in disseminated sclerosis and disseminated encephalomyelitis evaluated in relation to initial stage of disorders / P. Thygesen //

Nord. med. – 1947. – Vol. 35. – P. 1779-1788.

45. Vercellino M. Diffuse inflammatory changes in multiple sclerosis normal-appearing white matter / M. Vercellino, B. Votta, C. Condello // *Multiple Sclerosis*. – 2008. – Vol. 14. – P. S7, 9.

46. Visscher B. Genetic susceptibility to multiple sclerosis / B. Visscher, R. Detels, J. Dudley // *Neurology*. – 1979. – Vol. 29. – P. 1354-1360.

47. Visscher B. HLA types and immunity in multiple Sclerosis / B. Visscher, L. Myers, G. Ellison. – *Neurology*. – 1979. – Vol. 29. – P. 1561-1565.

48. Visscher B. Measles antibody titers in multiple sclerosis and HLA-matched and unmatched siblings / B. Visscher, C. Sullivan, R. Detels // *Neurology*. – 1981. – Vol. 31. – P. 1142-1145.

49. Waksman B.H. The bloodnerve barrier in experimental animals and its influence on the distribution of demyelinating lesions in experimental allergic neuritis and diphtheritic neuritis // *Proceedings of first international congress of neurological sciences* / B.H. Waksman. – Brussels. – July, 1957. – London – New York – Paris – Los Angeles, 1959, Vol. 4. P. 106-108.

50. Wender M. Czynnosc Watroby w stwardnieniu rozsianym wstep / M.Wender // *Postery neurologii neurochirurgii i psychiatrii*. – Warszawa, 1957. – Vol. 3. – P. 143-158.

### Резюме

**Мироненко Т.В., Бондаренко В.С.** Новые направления в вопросах этиологии и патогенеза рассеянного склероза.

На основании анализа данных литературы авторы последовательно рассмотрели в хронологическом порядке основные этапы развития концепций этиопатогенеза рассеянного склероза. Изучены и обобщены современные теории одновременного сосуществования трех типов воспалительных реакций в центральной нервной системе в виде нейропатии серого и белого вещества, аксонопатии, васкулопатии. Сформулированы основные типы демиелинизации нервной ткани, возможности и перспективы ремиелинизации при данном заболевании. Определены возможности прогнозирования трансформации аутоиммунного воспалительного процесса в нейродегенеративный при рассеянном склерозе.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, этиопатогенез.

### Summary

**Mironenko T.V., Bondarenko V.S.** New directions in the etiology and pathogenesis of multiple sclerosis.

Based on the analysis of literature data, the authors consistently reviewed in chronological order the main stages in the development of the concepts of etiopathogenesis of multiple sclerosis. The modern theories of the simultaneous coexistence of three types of inflammatory reactions in the central nervous system in the form of gray and white matter neuropathy, axonopathy, and vasculopathy have been studied and generalized. The main types of demyelination of the nervous tissue, the possibilities and prospects of remyelination in this disease have been formulated. The possibilities of predicting the transformation of an autoimmune inflammatory process into a neurodegenerative process in multiple sclerosis have been determined.

**Key words:** multiple sclerosis, etiopathogenesis.

**Рецензент: к.мед.н., доцент В.Н. Василенко**

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ПЫЛЕВОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ  
ЛЕГКИХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ  
МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ И НЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ  
НАПРАВЛЕНИЙ****И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко***ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького»***Введение**

Угольная промышленность остается приоритетной отраслью топливно-энергетического комплекса стран СНГ. Треть всего добываемого угля в Российской Федерации приходится на подземный способ. С повышением интенсивности и глубины ведения горных работ отмечается рост запыленности в подземных выработках, сопровождающийся увеличением содержания тонкодисперсных фракций в пылевом аэрозоле [3]. Среднесменная концентрация пыли в очистных и подготовительных забоях колеблется от 30 до 240 мг/м<sup>3</sup>, а при неудовлетворительном функционировании средств гидрообеспыливания – может превышать максимально допустимый уровень [5]. Ухудшение пылевой обстановки приводит к повышенному риску и преждевременности развития профессиональных заболеваний респираторного аппарата пылевой этиологии [2, 6].

Профессиональные заболевания, связанные с воздействием на человека угольной пыли, являются одними из наиболее распространенных (15,89%) [1]. Доля пневмокониозов и пылевого хронической обструктивной болезни легких (ПХОБЛ) в группе профессиональных заболеваний, индуцированных воздействием промышленных аэрозолей, достигает 42% [4]. Наибольшее количество трудящихся угольных шахт работает в условиях аэрозолей преимущественно фиброгенного воздействия [7].

Продолжаются поиски факторов риска ПХОБЛ. К одному из таковых относят и дислипидемию, которая через комплекс мало изученных процессов, активирует и поддерживает механизмы хронического воспаления, являющиеся базовыми при формировании ХОБЛ [8-9].

**Цель** исследования заключалась в анализе эффективности длительного лечения ПХОБЛ с дислипидемией при использовании медикаментозных и не медикаментозных направлений.

### **Материал и методы исследования**

В исследование включен 361 больной ХОБЛ с дислипидемией, из них 132 пациентов с ПХОБЛ и также 129 – с не пылевой формой заболевания. В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А (пациенты с ПХОБЛ) и группу Б (с не пылевой ХОБЛ).

Представители группы А (с ПХОБЛ), методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ( $t=0,15$ ,  $p=0,86$ ), длительности и стадии заболевания ( $t=0,45$ ,  $p=0,34$  и  $\chi^2=0,52$ ,  $p=0,30$  соответственно). 1а подгруппа ( $n=45$ ) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом. 2а ( $n=44$ ) подгруппа получала аналогичное лечение, но с проведением сеансов гипербарической оксигенации (ГБО). 3а подгруппа ( $n=43$ ) получала такое же медикаментозное лечение, но с гипоксии-гиперокситерапией (ГГТ). 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Представители группы Б (с не пылевым ХОБЛ) методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ( $t=0,10$ ,  $p=0,91$ ), длительности и тяжести заболевания ( $t=0,30$ ,  $p=0,50$  и  $\chi^2=0,43$ ,  $p=0,38$  соответственно). 1б ( $n=44$ ) подгруппа включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционный кортикостероид. 2б ( $n=42$ ) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа ( $n=43$ ) получала такое же медикаментозное лечение с ГГТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста.

Подгруппы 3а и 3б получали 15-ти дневные сеансы ГГТ при помощи аппарата «Тибет-4», «Newlife», Россия. Курсы ГГТ проводили амбулаторно ежеквартально.

Сеансы ГБО в подгруппах 2а и 2б проводились в барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2-0,5 атм., экспозиция изопреции 30-40 мин. 10-ти дневные курсы ГБО проводили амбулаторно ежеквартально.

Всем больным в динамике через 3 года от начала наблюдения проводили общеклиническое обследование, которое включало: оценку клинических симптомов в баллах. Клиническая картина заболевания - наличие и выраженность кашля, мокроты, одышки, аускультативная картина в легких подсчитывалась с применением балльной системы выраженности каждого симптома, с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего сумму баллов всех клинических симптомов. Одышка: 0 баллов - отсутствие симптома, 1 балл - минимальное проявление признака, не ограничивающее активность, 2 балла - выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 3 балла - симптом резко ограничивает активность. Кашель: 0 баллов - отсутствие симптома, 1 балл - только по утрам, 2 балла - редкие эпизоды в течение дня, 3 балла - почти постоянный (постоянный). Количество отделяемой мокроты: 0 баллов - отсутствие, 1 балл - скудное количество, непостоянно, 2 балла - скудное количество, постоянно, 3 балла - умеренное количество (до 50 мл) в течение дня, 4 балла - больше 50 мл в течение дня. Хрипы: 0 баллов - отсутствие симптома, 1 балл - единичные, исчезающие при покашливании, 2 балла - единичные, постоянные, 3 балла - множественные, постоянные. Ночная симптоматика - 0 баллов - отсутствие симптома; 1 балл - иногда, 2 балла - 1 раз в неделю, 3 балла - ежедневно.

В работе использовали несколько критериев оценивания эффективности лечения: «значительное улучшение», «улучшение», «без изменений», «ухудшение». Непосредственные результаты лечения выражали суммой баллов интегральной оценки динамики субъективных и объективных показателей, включая динамику клинических, лабораторных и функциональных данных: 4 - показатель нормальный; 3 - показатель улучшился по сравнению с исходным уровнем более чем на 75%; 2 - показатель улучшился на 25-75%; 1 - показатель улучшился на 10-25%; 0 - не изменился (колеблется от исходного уровня на 10%); -1 - ухудшение по сравнению с исходным уровнем более чем на 10%. Производили подсчет коэффициента эффективности (сумму делили на учитываемое число признаков). Полученное значение коэффициента составило основу количественной оценки результатов восстановительного лечения: значение меньше 1 оценивали, как «ухудшение состояния», 1,1-2 - «без перемен», 1,3-2,0 - «незначительное улучшение», 2,1-3,0 и выше - «значительное улучшение».

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые данные в таблице 2 представлены как средние значения и их ошибки ( $M \pm m$ ). В таблицах 1 и 3 приведен % по отношению к численности исследуемых в каждой из подгрупп. Достоверность различий цифровых показателей между этапами исследования оценивали при помощи  $t$  – критерия для зависимых выборок. Достоверность межгрупповых различий количественных показателей оценивалось при помощи  $t$  – критерия для независимых выборок. Для оценивания различий качественных показателей использовали непараметрический критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

При анализе эффективности терапии в отдаленный промежуток времени оказалось, что у больных 3а группы на фоне ГТТ было в 2 раза меньше неблагоприятных результатов лечения ( $\chi^2=5,89$ ,  $p=0,001$ ), чем при стандартном лечении в подгруппе 1а. При этом в этой же подгруппе частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,02$ ), чем в подгруппе 1а и на 8,2% меньше ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,03$ ), чем в подгруппе с ГБО (подгруппа 2а). При этом стойко позитивные результаты лечения были получены в этой подгруппе с ГТТ на 14% больше ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,00$ ), чем в подгруппе 1а и на 9,2% чаще ( $\chi^2=3,83$ ,  $p=0,04$ ), чем в подгруппе ПХОБЛ с ГБО. В группе больных Б результаты лечения с использованием ГТТ были лучше, чем у пациентов группы А. Это характеризовалось как достоверно меньшей численностью пациентов с негативными результатами терапии ( $\chi^2=5,70$ ,  $p=0,009$ ), так и с незначительным улучшением ( $\chi^2=4,70$ ,  $p=0,02$ ) и стойким значительным улучшением ( $\chi^2=4,50$ ,  $p=0,03$ ).

На эффективность лечения оказывали влияние такие факторы, как: пылевая этиология ХОБЛ ( $\chi^2=8,90$ ,  $p<0,001$ ), присутствие диастолической дисфункции ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,04$ ), гиперактивность симпатoadреналовой системы ( $\chi^2=4,87$ ,  $p=0,02$ ), степень расширения правого предсердия ( $\chi^2=4,52$ ,  $p=0,03$ ), наличие полиморфизма гена туморнекротического фактора ( $\chi^2=6,40$ ,  $p=0,0002$ ), тахикардальный синдром ( $\chi^2=5,45$ ,  $p=0,01$ ), присутствие аутоиммунных нарушений ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,04$ ), величина ОФВ1 ( $\chi^2=7,66$ ,  $p<0,003$ ) и DLCO ( $\chi^2=5,10$ ,  $p=0,01$ ), микроциркуляторные ( $\chi^2=4,54$ ,  $p=0,03$ ) и тромбоагрегационные нарушения ( $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,04$ ) и дислипидемия ( $\chi^2=5,45$ ,  $p=0,004$ ).

**Влияние терапевтических режимов на некоторые показатели  
эффективности 3-х летнего лечения больных ХОБЛ**

| Показатели                                                                                                                                                                              | Подгруппы группы А |               |               | Подгруппы группы Б          |                              |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|---------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                                                                                                         | 1а<br>(n=40)       | 2а<br>(n=41)  | 3а<br>(n=42)  | 1б<br>(n=41)                | 2б<br>(n=41)                 | 3б<br>(n=42)                 |
| Появление/<br>дестабилизация/<br>прогрессирование<br>стенокардии                                                                                                                        | -                  | -             | -             | 4 (9,8%)                    | 4(9,8%)                      | 3(7,1%)                      |
| Не фатальный<br>инфаркт миокарда                                                                                                                                                        | 1 (2,5%)           | 1 (2,4%)      | -             | 4 (9,8%) <sup>14</sup>      | 4 (9,8%) <sup>25</sup>       | 2(4,8%)                      |
| Не фатальный<br>ишемический<br>инсульт /<br>транзиторная<br>ишемическая атака                                                                                                           | 1 (2,5%)           | 1 (2,4%)      | 1 (2,4%)      | 5 (12,2%) <sup>147</sup>    | 4 (9,8%) <sup>258</sup>      | 2(4,8%)                      |
| Частота реверсии<br>значений ФВД к<br>должным значениям<br>(по величине ОФВ1)                                                                                                           | 12<br>(30,0%)      | 13<br>(31,7%) | 18<br>(42,9%) | 19<br>(46,3%) <sup>14</sup> | 22<br>(53,7%) <sup>258</sup> | 27<br>(64,3%) <sup>369</sup> |
| Количество<br>ремиссий в течение<br>3-х лет                                                                                                                                             | 15<br>(32,5%)      | 18<br>(43,9%) | 24<br>(57,1%) | 19<br>(46,3%) <sup>17</sup> | 23<br>(56,1%) <sup>25</sup>  | 29<br>(69,0%) <sup>369</sup> |
| Средняя<br>продолжительность<br>ремиссии, дни                                                                                                                                           | 41,8±0,16          | 43,9±0,18     | 50,4±0,10     | 72,9±0,13 <sup>714</sup>    | 76,8±0,27 <sup>258</sup>     | 88,2±0,14 <sup>369</sup>     |
| Среднее количество<br>обострений в<br>течение 3-х лет                                                                                                                                   | 9,2±0,09           | 8,7±0,12      | 7,1±0,13      | 4,5±0,30 <sup>147</sup>     | 5,3±0,17 <sup>258</sup>      | 6,2±0,08 <sup>369</sup>      |
| Среднее количество<br>госпитализаций на 1<br>человека за 3 года по<br>причине обострения<br>ХОБЛ                                                                                        | 4,5±0,06           | 4,0±0,03      | 3,2±0,11      | 2,5±0,07 <sup>147</sup>     | 2,0±0,14 <sup>258</sup>      | 1,5±0,10 <sup>369</sup>      |
| Среднее количество<br>терапевтических<br>госпитализаций<br>из расчета на 1<br>человека за 3 года<br>по внегочным<br>причинам (ИБС,<br>гипертензивный<br>криз, нарушения<br>ритма и пр.) | 2,3±0,01           | 2,2±0,07      | 1,8±0,02      | 6,7±0,05 <sup>147</sup>     | 6,5±0,04 <sup>258</sup>      | 5,8±0,03 <sup>369</sup>      |
| Трехлетняя<br>выживаемость, %                                                                                                                                                           | 88,9               | 93,2          | 97,7          | 93,2 <sup>147</sup>         | 97,6 <sup>25</sup>           | 97,7 <sup>36</sup>           |

**Примечание** <sup>1</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; <sup>2</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны; <sup>4</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; <sup>5</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; <sup>6</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; <sup>7</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; <sup>8</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; <sup>9</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

В таблице 1 представлено влияние разных режимов терапии на некоторые показатели эффективности. Как оказалось, в подгруппе 3а не было случаев не фатального инфаркта миокарда, статистически больше было случаев реверсии ОФВ1 к должным показателям, более длительными были сроки продолжительности ремиссии, меньшим было количество обострений ХОБЛ в течение года и среднее количество госпитализаций из расчёта на 1 человека за 3 года, а также 3-х летняя выживаемость.

Следует отметить, что в подгруппах 2а и 3а выживаемость была сопоставимой. При этом, не было установлено значимых различий между группами 3а и 3б. Следует отметить, что выживаемость у представителей группы Б была выше на традиционной терапии, что мы поясняем более быстрым прогрессированием ХОБЛ с формированием хронического легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, эмфиземы лёгких и диффузного пневмосклероза. При этом кумулятивный индекс по результатам 3-х летнего лечения в подгруппе 3а был достоверно ниже, чем в сравниваемых подгруппах этой же группы (табл. 2).

Таблица 2

**Кумулятивный индекс по результатам 3-летнего лечения**

| Подгруппы группы А |              |              | Подгруппы группы Б       |                          |                          |
|--------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1а<br>(n=40)       | 2а<br>(n=41) | 3а<br>(n=42) | 1б<br>(n=41)             | 2б<br>(n=41)             | 3б<br>(n=42)             |
| 6,83±0,05          | 6,05±0,05    | 5,90±0,03    | 5,50±0,07 <sup>147</sup> | 5,42±0,06 <sup>258</sup> | 4,12±0,01 <sup>369</sup> |

**Примечание:** <sup>1</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 1б статистически достоверны; <sup>2</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 2б статистически достоверны; <sup>3</sup> - различия между аналогичными показателями в подгруппе 1а и 3б статистически достоверны;

<sup>4</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 1б статистически достоверны; <sup>5</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 2б статистически достоверны; <sup>6</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 2а и 3б статистически достоверны; <sup>7</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 1б статистически достоверны; <sup>8</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 2б статистически достоверны; <sup>9</sup> – различия между аналогичными показателями в подгруппе 3а и 3б статистически достоверны.

При анализе причин смерти оказалось, что в группе Б основной из них был фатальный инфаркт миокарда, в отличие от группы А, в которой таких случаев не было, что демонстрирует роль дислипидемии и атеросклероза в развитии этих осложнений. По нашему мнению, это обусловлено более старшим контингентом больных именно в группе Б. Напротив, в группе А чаще встречались случаи формирования хронического легочного сердца и легочной гипертензии, а также тромбозмболии легочной артерии. Стоит подчеркнуть, что у больных на фоне ГБО и в еще более превосходной степени, на фоне ГТТ, значительно реже встречались признаки токсического воздействия бета-2 агонистов, таких, как постоянная тахикардия, избыточная возбудимость, тремор конечностей.

Весьма важным является влияние отдельных компонентов комплексной терапии на эффективность лечебных мероприятий. Так, у представителей подгруппы 3а таковыми явились: ингаляционные кортикостероиды и ГТТ (табл. 3).

Таблица 3

**Степень влияния (D) и достоверность влияния (p) отдельных компонентов терапии на эффективность лечения больных ПХОБЛ**

| Группы | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8     |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 1а     | 0,41 | 1,53 | 0,82 | 3,80 | 3,12 | -    | -    | 3,08  |
|        | 0,23 | 0,04 | 0,31 | 0,04 | 0,03 | -    | -    | 0,04  |
| 2а     | 0,30 | 1,15 | 0,94 | 3,94 | 3,20 | 3,21 | -    | 4,20  |
|        | 0,20 | 0,11 | 0,36 | 0,03 | 0,04 | 0,04 | -    | 0,01  |
| 3а     | 0,31 | 1,02 | 0,88 | 3,51 | 3,24 | -    | 3,99 | 4,90  |
|        | 0,18 | 0,15 | 0,32 | 0,05 | 0,04 | -    | 0,02 | 0,003 |

**Примечания:** в верхней части ячеек представлен критерий влияния, а в нижней – уровень достоверности влияния; 1 – сартаны, 2 – антагонисты кальциевых каналов, 3 – диуретики, 4 – продленные бета-2 агонисты, 5 – ингаляционные ГКГ, 6 – ГБО, 7 – ГТТ, 8 – ингибиторы ГМГ-Ко редуктазы.

Подгруппе 2а – продленные бета-2 агонисты, ингаляционные ГКГ и ГБО, в подгруппе 1а – антагонисты кальциевых каналов, которые назначались как компонент лечения легочной гипертензии, бета-2 агонисты и ингаляционные ГКГ. Статины оказались высоко эффективным классом во всех подгруппах группы А, с максимальной эффективностью при сочетании с ГТТ.

### Выводы

1. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне ГТТ в отличие от традиционного лечения зафиксировано в 2 раза меньше неблагоприятных исходов лечения ( $\chi^2=5,89$ ,  $p=0,001$ ). Частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше ( $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,02$ ), чем при стандартном лечении и на 8,2% меньше ( $\chi^2=4,06$ ,  $p=0,03$ ), чем при использовании ГБО. Устойчивые позитивные результаты терапии были получены в подгруппе ПХОБЛ с дислипидемией на фоне ГТТ: на 14% чаще ( $\chi^2=5,51$ ,  $p=0,001$ ), чем при стандартном медикаментозном лечении и на 9,2% чаще ( $\chi^2=3,83$ ,  $p=0,04$ ), чем в подгруппе с ГБО.

2. Отдаленные результаты лечения ПХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в группе ГТТ характеризовались статистически достоверно ( $p<0,05$ ) более высокой частотой позитивных результатов; частоты достижения ремиссии и ее продолжительности; трехлетней выживаемости (97,7%) против 88,9% и 93,2% в соответствующих подгруппах сравнения; более низким кумулятивным индексом; частотой госпитализации; фатальных и не фатальных событий.

### Литература

1. Еселевич, С. А. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита / С. А. Еселевич, В. В. Разумов // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28-33.

2. Земсков, А. Н. Анализ условий труда горнорабочих и мероприятия по нормализации пылевого и газового состава атмосферы шахт и рудников / А. Н. Земсков, М. Ю. Лискова, Е. В. Смирнова // Известие Тульского гос. университета. Серия: Науки о Земле. – 2017. – Вып. 2. – С. 58-68.

3. Корнев, А. В. Исследование дисперсного состава витающей углеродной пыли в очистных забоях угольных шахт Кузбасса / А. В. Корнев, Г. И. Коршунов, М. В. Корнева // Горный информационноаналитический бюллетень. – 2019. – №56. – С. 120-131.

4. Косарев, В. В. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Врач. – 2015. – № 7. – С. 2-7.

5. Луценко, Л. А. Гигиеническая значимость оценки дисперсного состава промышленных аэрозолей [Текст] / Л. А. Луценко, А. М. Егорова, Л. Л. Гвоздева // Материалы XI Всерос. конгр. «Профессия и здоровье». - М., 2012. - С. 301-302.

6. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review* / C. E. Rycroft, A. Heyes, L. Lanza [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2012. - №7. - P.211-219.

7. Leung, C. C. *Silicosis* [Text] / C. C. Leung, I. T. Yu, W. Chen // *Lancet.* - 2012. - Vol.379(9830). - P. 2008-2018.

8. *Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study* / B. Doney, E. Hnizdo, M. Graziani et al. // *COPD.* - 2014. - Vol.11, №4. - P. 368-380.

9. Yusem, R. D. *Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions* / R. D. Yusem // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2013. - №188 (1). - P.4-5.

#### Резюме

**Мухин И.В., Ляшенко Е.Г.** Анализ эффективности длительного лечения пылевой хобл с дислипидемией при использовании медикаментозных и не медикаментозных направлений.

Цель исследования заключалась в анализе эффективности длительного лечения пылевой ХОБЛ с дислипидемией при использовании медикаментозных и не медикаментозных направлений. В исследование включен 361 больной ХОБЛ, из них 132 пациентов с ПХОБЛ и гипер-/дислипидемией, а также 129 – с не пылевой формой заболевания и дислипидемией. В зависимости от наличия или отсутствия пылевого этиологического фактора ХОБЛ, группы больных были разделены на группу А (пациенты с ПХОБЛ) и группу Б (с не пылевой ХОБЛ). Представители группы А (с ПХОБЛ), методом случайной выборки были распределены в 3 подгруппы, гомогенные по полу (все мужчины), возрасту, длительности и тяжести заболевания. 1а подгруппа (n=45) включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционным кортикостероидом. 2а (n=44) подгруппа получала аналогичное лечение, но с проведением сеансов гипербарической оксигенации (ГБО). 3а подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение, но с гипоксии-гиперокситерапией (ГГТ). 4а подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. Представители группы Б (с не пылевой ХОБЛ) методом случайной выборки были распределены также в 3 подгруппы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту, длительности и тяжести заболевания. 1б (n=44) подгруппа включала пациентов, которые получали только базисную терапию продленным бета-2 агонистом и при необходимости ингаляционный кортикостероид. 2б (n=42) подгруппа получала аналогичное базисное лечение, но с проведением сеансов ГБО. 3б подгруппа (n=43) получала такое же медикаментозное лечение с ГГТ. 4б подгруппа состояла из 40 условно здоровых мужчин аналогичного возраста. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc. При анализе отдаленных результатов лечения установлено, что у больных пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией на фоне гипоксии-гиперокситерапии в отличие от традиционного лечения зафиксировано в 2 раза меньше неблагоприятных ре-

зультатов лечения. Частота критерия «без перемен» была на 14,3% меньше, чем при стандартном лечении и на 8,2% меньше, чем при использовании ГБО. Устойчивые позитивные результаты лечения были получены в подгруппе пылевой ХОБЛ с дислипидемией на фоне ГТТ на 14% чаще, чем при стандартном лечении и на 9,2% чаще, чем в подгруппе с ГБО. Отдаленные результаты лечения пылевой ХОБЛ, ассоциированной с дислипидемией в группе ГТТ характеризовались статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокой частотой позитивных результатов; частоты достижения ремиссии и ее продолжительности; трехлетней выживаемости (97,7%) против 88,9% и 93,2% в соответствующих подгруппах сравнения; меньшим кумулятивным индексом; частотой госпитализации; фатальных и не фатальных событий.

**Ключевые слова:** пылевая ХОБЛ с дислипидемией, эффективность длительного лечения, медикаментозные и не медикаментозные направления терапии.

### Summary

**Mukhin I.V., Lyashenko E.G.** *Analysis of the effectiveness of long-term treatment of dust copd with dyslipidemia with the use of medicinal and non-medicinal directions.*

The aim of the study was to analyze the effectiveness of long-term treatment of dust COPD with dyslipidemia when using medication and non-medication directions. The study included 361 patients with COPD, including 132 patients with dust COPD and hyper- / dyslipidemia, and 129 with non-dusty form of the disease and dyslipidemia. Depending on the presence or absence of the dust etiological factor of COPD, the groups of patients were divided into group A (with dust COPD) and group B (with non-dust COPD). Representatives of group A were randomly distributed into 3 subgroups, homogeneous by gender (all men), age, duration and severity of the disease. Subgroup 1a ( $n=45$ ) included patients who received only basic therapy with an extended beta-2 agonist and, if necessary, an inhaled corticosteroid. 2a ( $n=44$ ), the subgroup received similar treatment, but with sessions of hyperbaric oxygenation (HBO). Subgroup 3a ( $n=43$ ) received the same drug treatment, but with hypoxo-hyperoxytherapy (HHT). 4a subgroup consisted of 40 apparently healthy men of the same age. Representatives of group B (with non-dust COPD) were randomly assigned to 3 observation subgroups, statistically homogeneous by gender (all men), age, duration and severity of the disease. 1b ( $n=44$ ), the subgroup included patients who received only basic therapy with an extended beta-2 agonist and, if necessary, an inhaled corticosteroid. 2b ( $n=42$ ), the subgroup received similar basic treatment, but with HBO sessions. Subgroup 3b ( $n=43$ ) received the same drug treatment with HHT. 4b subgroup consisted of 40 apparently healthy men of the same age. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica for Windows software package, Release 6.5 StatSoft, Inc. When analyzing long-term results of treatment, it was found that in patients with dusty COPD associated with dyslipidemia against the background of hypoxo-hyperoxytherapy, in contrast to traditional treatment, there were 2 times less adverse treatment results. The frequency of the "no change" criterion was 14.3% less than with standard treatment and 8.2% less than when using HBO. Sustained positive treatment results were obtained in the subgroup of dusty COPD with dyslipidemia against the background of HHT 14% more often than with standard treatment and 9.2% more often than in the subgroup with HBO. Long-term results of treatment of dusty COPD associated with dyslipidemia in the HHT group were characterized by a statistically significant ( $p < 0.05$ ) higher frequency of positive results; quality of life indicators; the frequency of achieving remission and its duration; three-year survival rate (97.7%) versus 88.9% and 93.2% in the corresponding comparison subgroups; smaller cumulative index; the frequency of hospitalization; fatal and non-fatal events.

**Key words:** dusty COPD with dyslipidemia, the effectiveness of long-term treatment, medication and non-medication directions of therapy.

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

**ДИНАМИКА МАКРОФАГАЛЬНО-ФАГОЦИТИРУЮЩЕГО  
ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ  
ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО  
ТОНЗИЛЛИТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ  
ЦИКЛОФЕРОНА****О.С. Налётова***ГОО ВПО «Донецкий национальный университет  
имени М. Горького»***Введение**

В настоящее время все большую распространенность приобретают сочетанные хронические патологические состояния, в том числе заболевания гепатобилиарной системы (ГБС), как правило, это хронический воспалительный процесс в желчном пузыре в виде хронического некалькулезного холецистита (ХНХ), которые нередко сочетаются с хронической патологией ЛОР-органов в виде хронического тонзиллита (ХТ) [2]. Поэтому при разработке патогенетически обоснованных подходов к лечению ХНХ на фоне ХТ наше внимание привлекла возможность оценки влияния иммуномодулирующего препарата циклоферона на состояние системы фагоцитирующих макрофагов.

**Целью** работы было изучение влияния циклоферона на показатели макрофагально-фагоцитирующего звена у больных ХНХ на фоне ХТ.

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 62 больных ХНХ на фоне ХТ. Обследованные больные были разделены на две группы – основную (32 человека) и сопоставления (30 человек). Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу и частоте обострений ХНХ. Все больные получали лечение общепринятыми методами [4]. Циклоферон назначали по 12,5% раствора по 2 мл внутримышечно 1 раз в сутки на протяжении 5 дней подряд, далее при необходимости еще 3-5 инъекций. Для реализации цели исследования наряду с общепринятым обследованием всем больным осуществляли иммунологическое исследование, направленное на анализ функционального состояния макрофагально-фагоцитарной системы (МФС). При этом для оценки возможностей макрофагального /

моноцитарного звена иммунного ответа применяли метод ФАМ периферической крови, как наиболее подходящий для проведения исследований в клинической практике. Использовали чашечный метод изучения ФАМ с анализом следующих фагоцитарных показателей: фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), индекса аттракции (ИА) и индекса переваривания (ИП).

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ MicrosoftOffice 2003, Stadia 6.1 / prof и Statistica 5.5) [5].

### Полученные результаты и их обсуждение

При проведении иммунологического обследования до начала лечения было установлено, что в крови больных ХНХ на фоне ХТ, имеет место достоверное снижение изученных показателей ФАМ относительно соответствующих значений данных показателей в норме (табл.)

*Таблица*

**Показатели ФАМ в крови больных ХНХ на фоне ХТ  
в динамике лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели<br>ФАМ | Норма    | Период проведения обследования |                    |                         | Р     |
|-------------------|----------|--------------------------------|--------------------|-------------------------|-------|
|                   |          | до начала<br>лечения           | После лечения      |                         |       |
|                   |          |                                | Основная<br>группа | Группа<br>сопоставления |       |
| ФИ, %             | 26,4±1,7 | 16,6±0,6***                    | 24,5±0,7*          | 22,5±0,7*               | <0,05 |
| ФЧ                | 4,0±0,04 | 2,3±0,13**                     | 3,95±0,15*         | 3,4±0,14*               | <0,05 |
| ИА, %             | 14,8±0,3 | 11,2±0,12**                    | 13,9±0,13*         | 13,5±0,13*              | <0,05 |
| ИП, %             | 25,1±1,3 | 13,15±0,4***                   | 22,4±0,4*          | 20,5±0,39*              | <0,01 |

**Примечание:** достоверность различий по отношению к норме \* - при  $P < 0,05$  \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ ; столбец Р - вероятность разницы между значениями показателей до и после лечения.

Данные, приведенные в таблице, до начала проведения лечения у больных ХНХ на фоне ХТ свидетельствуют о существенном угнетении всех показателей; ФИ был снижен в среднем в 1,63 раза относительно нормы (норма - (26,4 $\pm$ 1,7)%;  $P < 0,001$ ) и составил (16,6 $\pm$ 0,6)%, ФЧ в этот период исследования были снижены до 2,3 $\pm$ 0,13, что в среднем было в 1,8 раза ( $P < 0,001$ ) ниже относительно нормы (норма - 4 0 $\pm$ 0,04;  $P < 0,001$ ), показатель ИА был в среднем в 1,5 раза ниже нормы ( $P < 0,01$ ), то есть понижался до (11,2 $\pm$ 0,12)% ( $P < 0,$

01), показатель ИП снижался до  $(13,15 \pm 0,4)\%$ , что было в среднем в 2,1 раза ниже соответствующего показателя нормы ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, ХНХ на фоне ХТ дают основание для вывода, что до начала проведения лечения, имеет место однотипные существенные изменения показателей ФАМ.

Повторное исследование ФАМ было осуществлено после завершения основного курса лечения, то есть перед выпиской больных из стационара. После завершения общепринятого лечения у больных ХНХ на фоне ХТ в целом показатели функциональной активности МФС оставались достоверно ниже нормы, но отмечено некоторое повышение значений изученных показателей ФАМ, причем в основной группе изученные показатели были достоверно выше, чем у больных получавших общепринятую терапию. Так, ФИ повысился по сравнению с исходным в 1,3 раза и составил в основной группе  $(24,5 \pm 0,7)\%$ , что было в 1,24 раза менее соответствующего показателя нормы; ФЧ у этих больных повысилась относительно исходного его значения в 1,41 раза и составил  $(3,95 \pm 0,15)$ , что было в 0,3 раза меньше нормы ( $P < 0,05$ ). ИА повысился до  $(13,9 \pm 0,13)\%$ , что было меньше нормы в среднем в 1,01 раза ( $P < 0,05$ ). ИП составлял  $(22,4 \pm 0,4)\%$ , что было ниже нормы в 0,74 раза ( $P < 0,05$ ).

Следовательно, проведение общепринятой терапии у больных ХНХ на фоне ХТ, имеет определенное положительное влияние на изученные клинические и иммунологические показатели, в частности на функциональную активность МФС, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей, тогда как применение циклоферона способствует существенному улучшению и даже полной нормализации некоторых из изученных иммунологических показателей. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным применение циклоферона в комплексе лечебных мероприятий патогенетической терапии у больных ХНХ на фоне ХТ.

### Выводы

1. До начала лечения у больных ХНХ на фоне ХТ, выявлены нарушения иммунного гомеостаза, в частности угнетение функциональной активности МФС, характеризующееся снижением показателей ФАМ - ФИ был снижен в среднем в 1,61 раза относительно нормы, ФЧ было ниже нормы в среднем в 1,8 раза, ИА до начала лечения был ниже нормы в среднем в 1,5 раза, ИП в среднем 2,1 раза. В целом полученные данные свидетельствуют о незавершенности

фагоцитоза, что показывает на существенное ослабление функциональной активности СФМ.

2. Проведение общепринятой терапии у больных ХНХ на фоне ХТ, имеет определенное положительное влияние на функциональную активность МФС, но не обеспечивает полной нормализации изученных показателей, поэтому фагоцитарные индексы оставались достоверно ниже соответствующих показателей нормы.

3. Включение в комплекс лечения больных ХНХ на фоне ХТ современного препарата циклоферона способствует существенному улучшению и даже полной нормализации некоторых из изученных иммунологических показателей.

4. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным применение циклоферона в комплексе лечебных средств патогенетической терапии у больных ХНХ на фоне ХТ.

### Литература

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

2. Баранов А.А. Стрептококки и пневмококки / А.А. Баранов, Н.И.Брико, Л.С. Намазова-Баранова, Л.А. Ряпис. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. - 301 с.

3. 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.). / Н.И. Брико // Инфекционные болезни. – 2010. - № 8 – С. 47.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательский дом.

5. Диагностика и лечение заболеваний жёлчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.

6. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Я. Пишеничный // Лаборат. дело. - 1989. - № 9. - С. 27-29.

7. Шаповалова И.А. Влияние циклоферона на показатели местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки у лиц, страдающих повторными ангинами / И.А. Шаповалова, Р.Б. Чхетиани // Украинский медицинский альманах. – 2008. - № 11 (2). – С. 168-172.

8. Tamashiro E. Implications of bacterial biofilms in tonsillary pathology /

### Резюме

**Налётова О.С.** Динамика макрофагально-фагоцитирующего звена у больных хроническим некалькулезным холециститом на фоне хронического тонзиллита при лечении с включением циклоферона.

Нами изучено влияние современного препарата циклоферона на состояние макрофагальной фагоцитирующей системы (МФС) у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне хронического тонзиллита (ХТ). Установлено, что до начала лечения у больных ХНХ на фоне ХТ выявлено угнетение функциональной активности МФС, что характеризовалось снижением показателей фагоцитарной активности моноцитов. Включение в терапию у больных ХНХ на фоне ХТ циклоферона способствует существенному улучшению и даже полной нормализации некоторых из изученных иммунологических показателей.

**Ключевые слова:** хронический некалькулезный холецистит, хронический тонзиллит, циклоферон, макрофагальная фагоцитирующая система.

### Summary

**Naletova O.S.** Dynamics of the macrophage-phagocytic link in patients with chronic noncalculous cholecystitis on the background of chronic tonsillitis during treatment with the inclusion of cycloferon.

We have studied the effect of modern cycloferon preparation on the state of the macrophage phagocytic system (MFS) in patients with chronic noncalculous cholecystitis (CNH) on the background of chronic tonsillitis (CT). It was found that before the start of treatment in patients with CNH against the background of CT, the inhibition of the functional activity of the MFS was revealed, which was characterized by a decrease in the indicators of the phagocytic activity of monocytes. The inclusion of cycloferon in therapy in patients with CNH against the background of chemotherapy contributes to a significant improvement and even complete normalization of some of the studied immunological parameters.

**Key words:** chronic non-calculous cholecystitis, chronic tonsillitis, cycloferon, macrophage phagocytic system.

*Рецензент: к.мед.н., доцент И.А. Шаповалова*

## **РОЛЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕВИННЫХ ШУМОВ СЕРДЦА**

**А.М. Одуд, В.И. Торопчин., А.А. Одуд, Ю.С. Одуд**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

### **Введение**

Широкое внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) позволило выявить распространенность ряда патологических изменений анатомических структур сердца, которые являются одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани, а так же объяснить происхождение «функциональных шумов» в сердце [1]. В литературе получило распространение понятие «малые аномалии сердца», объединяющее такие формы синдрома дисплазии соединительной ткани, как пролапс митрального клапана (ПМК) и других клапанов, изолированная аортальная недостаточность, выбухание аортального кольца, аневризма легочной артерии, аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХ ЛЖ) [2,3]. Частота встречаемости ложной хорды у пациентов с невинным систолическим шумом составляет 76 % у детей и 40 % у взрослых [4]. Высказано предположение о наличии взаимозависимости между невинным систолическим шумом и наличием ложной хорды. Взаимосвязь между доброкачественными шумами в сердце и ложными хордами была подтверждена результатами Фрамингемского исследования, при этом наличие последних не ассоциировалось с увеличением смертности [5]. ЭхоКГ позволяет установить пространственное расположение аномальных хорд и топику их прикрепления. Аномальные хорды могут быть как единичными, так и множественными, расположенными в полости желудочка диагонально, поперечно и продольно [6]. Симптомы наличия ложной хорды в сердце неспецифичны и во многом зависят от ее расположения. Наиболее клинически значимы поперечно-базальные и множественные хорды, которые особенно часто сопровождаются систолическим шумом, нарушениями внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции сердца, способствуют возникновению нарушений

ритма сердца [7,8]. Наличие АРХ ЛЖ ставит перед клиницистами ряд вопросов: 1) каково происхождение нарушений сердечного ритма у данного контингента; 2) какова роль АРХ ЛЖ в изменении конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ; 3) к какой категории относить пациентов с АРХ ЛЖ: больные или здоровые? и т.д.

**Цель работы** - выяснить соотношение между невинным систолическим шумом над верхушкой сердца, аномально расположенными хордами левого желудочка и клиническими диагнозами у взрослых лиц молодого возраста.

### **Материалы и методы исследования**

Группу исследуемых составили 46 человек, которые были направлены врачами поликлиник в кардиологическое, ревматологическое отделения и в отделение патологии беременных клиники с различными диагнозами, при которых у всех пациентов регистрировался систолический шум на верхушке сердца с/ или без наличия у них разнообразной кардиальной и астено-невротической симптоматики. В число обследованных вошли лица в возрасте от 16 до 30 лет (средний возраст  $21,2 \pm 3,1$  года): мужчин - 27, женщин - 19. Все исследуемые были разделены на 2 группы: в первую группу были включены пациенты с АРХ ЛЖ (29 человек), во вторую группу - лица с сочетанием АРХ ЛЖ и пролабированием митрального клапана (ПМК, 17 больных). У всех обследованных детально собирались жалобы, анамнез, проводилось объективное исследование, регистрировалась ЭКГ в 12 стандартных отведениях и проводилась эхокардиография на ультразвуковой системе Sonos-100 (Hewlett-Packard, США). Расчет объемных показателей осуществляли по формуле M.Titcholtz с последующим вычислением фракции выброса (ФВ), скорости укорочения волокон миокарда (Vcf). Допплерография проводилась по стандартной методике.

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

Анализ клинических данных не позволил выявить различий в обеих группах. Поэтому мы представляем совместные результаты клинико-анамнестических наблюдений для пациентов 1 и 2 групп. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто (31 пациент-67,3%) больные направлялись в кардиологическое отделение с диагнозом нейроциркуляторная дистония (НЦД). В ревматологическое отделение и отделение патологии беременных этими диагнозами были острый инфекционно-аллергический миокардит и острая

ревматическая лихорадка либо хроническая ревматическая болезнь сердца (15 больных-32,6%). После проведения дополнительных методов исследования были уточнены клинические диагнозы: диагноз острый инфекционно-аллергический миокардит не подтвердился ни в одном случае, хроническая ревматическая болезнь сердца была подтверждена у одного больного, в 86,9% случаев (40 пациентов) выставлен диагноз НЦД в сочетании с синдромом ДСТ: АРХ ЛЖ, а 5 больных (10,8%) выписаны с диагнозом: Синдром дисплазии соединительной ткани. АРХ ЛЖ. Подавляющее число обследованных (40 больных-86,9%) предъявляли жалобы следующего характера: кардиалгии, сердцебиение, перебои в работе сердца, астено-невротические жалобы (быстрая утомляемость, головная боль, нарушение сна, чувство нехватки воздуха). При объективном исследовании находили: смещение кнаружи левой границы сердца (3 случая-6,5%), ослабление I тона на верхушке сердца (23случая-50%), акцент II тона над легочным стволом (15 человек-32,7%), систолический шум на верхушке сердца (6 случаев-13,2%), средне-систолический щелчок (11больных-23,9%). Сопоставление данных ЭКГ в обеих группах не позволило выявить закономерных отличий. Чаше встречались: синусовая тахикардия (14 человек-30,4%), синусовая брадикардия (4 случая -8,6%), неполная АВ блокада I ст. (2 случая - 4,3%), блокада правой ветви п.Гиса (8 пациентов - 17,2%), неполная блокада левой ножки п. Гиса (5 человек - 10,9%), ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ (4 случая - 8,6%), изменения конечной части желудочкового комплекса (11 человек-23,9%), экстрасистолия: желудочковая (8 пациентов-17,2%), суправентрикулярная (14 случаев-30,4%). При эхокардиографическом исследовании наиболее часто выявлялись поперечно расположенные хорды левого желудочка (29 случаев - 63,1%), реже встречались хорды, расположенные между папиллярными мышцами (7 пациентов - 15,2%), расположенные по диагонали (8 случаев - 17,4%) и множественные хорды (2 больных - 4,3%). При этом ни в одном случае не выявили нарушения систолической функции сердца (фракция выброса левого желудочка колебалась от 61% до72% и в среднем составляла 64,2%).

Пролапс митрального клапана диагностирован у 17 пациентов: в 11 случаях (64,7% от всех больных с ПМК) установлено пролабирование передней створки митрального клапана (легкой и умеренной степени), в 4 случаях (36,4%) - задней створки и у 2 больных (18,2%)

– умеренное пролабирование обеих створок митрального клапана. При доплеровском сканировании выявлена минимальная регургитация крови на митральном клапане у 12 пациентов (70,6% от всех больных с ПМК), а у 5 человек (29,4%) – умеренная регургитация. Расхождение в диагнозах (направивших учреждений и нашей клиники) раскрывает 2 тесно связанные друг с другом проблемы: 1) гипердиагностика миокардита, хронической ревматической болезни сердца и острой ревматической лихорадки; 2) недостаточная диагностическая мощность поликлиник. Гипердиагностика связана, с одной стороны, со сходством клинических проявлений рассматриваемых заболеваний и проявлений АРХ ЛЖ, а с другой стороны, с недостаточно глубоким знанием врачами этих сложных для распознавания болезней. В этом контексте имеет значение также отсутствие эхокардиографической аппаратуры в некоторых поликлиниках, очереди для проведения данного исследования в тех лечебных учреждениях, где эхокардиографы имеются, и ограниченные диагностические возможности лабораторий. Все перечисленное не позволяло своевременно уже на догоспитальном этапе квалифицированно провести дифференциальную диагностику. Необходимо отметить, что в силу наличия многочисленных жалоб, объективных изменений, нарушений на ЭКГ у подавляющего числа пациентов на фоне эхокардиографических проявлений АРХ ЛЖ, не вызывает сомнений тот факт, что указанный контингент лиц не может быть отнесен к категории здоровых. У обследованных больных имеются как признаки астено-невротических нарушений, так и проявления кардиоваскулярной патологии, которые в совокупности в большинстве случаев укладываются в картину НЦД. Более того, по данным литературы, у лиц с АРХ ЛЖ и ПМК возможно развитие серьезных сердечно-сосудистых событий, включая внезапную смерть [8]. Те редкие случаи (5 пациентов), когда у обследуемых с АРХ ЛЖ в сочетании или без ПМК, единственным отклонением от нормы явилось наличие систолического шума на верхушке сердца и эхокардиографические признаки изменений внутрисердечных структур, вероятнее всего являются отражением бессимптомной фазы развития заболевания.

### **Выводы**

1. Эхокардиография играет ключевую роль в выявлении и дифференциальной диагностике функциональных сердечных шумов.

2. Клинические отклонения от нормы у лиц с аномально расположенными хордами левого желудочка в большинстве случаев укладываются в проявления нейроциркуляторной дистонии и требуют адекватной терапии.

3. Лица с аномально расположенными хордами левого желудочка и систолическим шумом над верхушкой сердца без клинической симптоматики нуждаются в динамическом наблюдении и проведении превентивных общеоздоровительных мероприятий.

### Литература

1. *Echocardiographic Assessment of the Vibratory Innocent Murmur in Children: a Case-Control Study* / S. Silvairat, K. Jantarapagdee, R. Sittiwangku [et al.] // *Arch. Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 3 (1). – P. 263-277.

2. Аномально расположенные хорды в полости левого желудочка в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани / А.В. Сумароков, Т.М. Домницкая, К.И. Овчаренко [и др.] // *Тер. архив*. – 1988. – № 10. – С. 143-145.

3. Кузнецов В.А. Ложные сухожилия сердца. Диагностика и клиническое значение: руководство для врачей / В.А. Кузнецов, А.А. Корженков. – М.: Медицинская книга, 2011. – 272 с.

4. Malouf J. A reappraisal of the prevalence and clinical importance of left ventricular false tendons in children and adults / J. Malouf, W. Gharzuddine, F. Kutayli // *Br. Heart J*. – 1986. – Vol. 55. – P. 587-591.

5. Keren A. Echocardiographic recognition and implications of ventricular hypertrophic trabeculations and aberrant bands / A. Keren, E.M. Billingham, R.L. Popp // *Circulation*. – 1984. – Vol. 70 (5). – P. 836-842.

6. Корженков А.А. Распространенность добавочных хорд в левом желудочке / А.А. Корженков, А.Н. Рябиков, С.К. Малютина // *Кардиология*. – 1991. – № 4. – С. 75.

7. Коваленко В.Н. Ложные хорды левого желудочка / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко // *Український кардіологічний журнал*. – 2016. – № 3. – С. 104-108.

8. Царегородцев А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти / А.Г. Царегородцев // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 24, № 1. – С. 34-39.

### Резюме

**Одуд А.М., Торопчин В.И., Одуд А.А., Одуд Ю.С.** Роль эхокардиографии в дифференциальной диагностике невинных шумов сердца.

Широкое внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) выявило преобладание ряда патологических изменений анатомических структур сердца, которые являются одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной тка-

ни, а также объясняют происхождение «функциональных шумов» в сердце. Понятие «малые аномалии сердца» широко используется в литературе, объединяя такие формы синдрома дисплазии соединительной ткани, как пролапс митрального клапана и других клапанов, изолированную аортальную недостаточность, выпуклость кольца аорты, легочную аневризму, аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХ ЛЖ). При наличии АРХ ЛЖ регистрируются так называемые невинные шумы в сердце, что иногда вызывает трудности дифференциальной диагностики. В работе показана особая роль эхокардиографического исследования в комплексном подходе к диагностическому процессу. Показано, что клинические отклонения у лиц с аномально расположенными хордами левого желудочка в большинстве случаев (86,9%) укладываются в проявления нейроциркуляторной дистонии и требуют адекватной терапии. Лица с аномально расположенными хордами левого желудочка и систолическим шумом над верхушкой сердца без клинических симптомов нуждаются в динамическом наблюдении и проведении общеоздоровительных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** эхокардиография, функциональный шум в сердце, дисплазия соединительной ткани.

### Summary

**Odud A.M., Toropchin V.I., Odud A.A., Odud J.S.** *Role of echocardiography in differential diagnosis of innocent heart murmurs.*

The widespread introduction of echocardiography (EchoCG) revealed the prevalence of a number of pathological changes in the anatomical structures of the heart, which are one of the manifestations of connective tissue dysplasia syndrome, and also explain the origin of "functional murmurs" in the heart. The concept of "small heart anomalies" is widely used in the literature, combining such forms of connective tissue dysplasia syndrome as mitral valve prolapse and other valves, isolated aortic insufficiency, aortic ring bulging, pulmonary aneurysm, abnormally located left ventricular chords (ALC LV). In the presence of ALC LV so-called innocent heart murmurs are recorded, which sometimes causes differential diagnostic difficulties. The research shows the special role of echocardiographic research in the integrated approach to the diagnostic process. It was shown that clinical abnormalities in persons with abnormally located chords of the left ventricle in most cases (86.9%) fit into manifestations of neurocirculatory dystonia and require adequate therapy. Persons with abnormally located chords of the left ventricle and systolic murmur over the apex of the heart without clinical symptoms need dynamic observation and carrying out preventive general health measures.

**Key words:** echocardiography, functional heart murmur, connective tissue dysplasia.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Л.А. Шкондин*

## **ВЛИЯНИЕ СУПЕРНАТАНТОВ КУЛЬТУР МОНОЦИТОВ И ЛИМФОЦИТОВ НА РАЗМНОЖЕНИЕ ГРАМНЕГАТИВНЫХ БАКТЕРИЙ**

**М.Ю. Перфильева**

*ГУ ЛНР "ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ".*

### **Введение**

Липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий выполняет две важнейшие функции; определяет антигенную специфичность и является главным фактором патогенности. ЛПС грамотрицательных бактерий – это эндотоксины, которые вызывают иммунологические реакции, в том числе поликлональную активацию иммунной системы, имеют способность стимулировать или угнетать ответ на конкретные антигены, индуцировать поликлональную иммунологическую толерантность [3, 8]. Рецепторы к ЛПС присутствуют на плазматических мембранах макрофагов, моноцитов, нейтрофилов и эндотелиоцитов [1, 5, 9]. ЛПС стимулируют гуморальный ответ и действуют иммуносупрессивно на клеточный иммунитет, влияют на функциональную активность лимфоцитов [6]. В процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета иммунокомпетентные клетки продуцируют цитокины – пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий, и проявляют свою активность при очень низких концентрациях [2,4].

**Цель работы** – изучить дозозависимое влияние супернатантов культур моноцитов, содержащих цитокины, синтезированные при действии липополисахаридов (ЛПС) разных концентраций, на размножение грамотрицательных бактерий.

### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования были моноциты, которые были выделены из периферической крови 25 здоровых мужчин 18-34 лет [7]. ЛПС грамотрицательных бактерий получали из культур микроорганизмов родов *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, выделенных от 120 больных

гнойно-воспалительными заболеваниями [11]. Липополисахариды получали из грамотрицательных бактерий водно-феноловой экстракцией при 65°C. Очищение выполняли обработкой 50 нг/мл РНК-азой и 16 нг/мл ДНК-азой с последующим диализом через 50 минут трис-буфер и центрифугированием при 20000 g на протяжении 30 минут. Осадок сушили лиофильно. Для восстановления активности ЛПС и их структурных частей применяли редокс-обработку. Растворы ЛПС обрабатывали 2- меркаптоэтанолом с конечной концентрацией 0,1М в течение 18 часов при 4°C. Раствор хранили при 20 °C. Использовали следующие рабочие концентрации ЛПС (мкг/мл): 10; 50,0; 100,0.

### Полученные результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что ЛПС грамотрицательных бактерий стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ, ФНО) моноцитами и лимфоцитами крови человека. Представляло существенный интерес изучение взаимного влияния смеси указанных цитокинов, которые находятся в супернатантах культур моноцитов и лимфоцитов, на размножение грамотрицательных бактерий, чьи ЛПС стимулировали синтез цитокинов [2,10]. Для этого супернатанты культур моноцитов и лимфоцитов, полученные после стимуляции данных клеток ЛПС в концентрациях 0, 10, 50 и 100 мкг/мл, вносили в 1,0 мл среды культивирования грамотрицательных бактерий определенного вида (содержание бактерий  $2,4 \cdot 10^4$  КОЕ/мл) и инкубировали в течение 0, 6 и 24 часов. После этого путем последовательных разведений готовили разведения от  $10^2$  до  $10^9$  и по 0,1 мл каждого разведения засеивали на плотные питательные среды в чашках Петри, культивировали на протяжении 24 часов и подсчитывали количество выросших колоний с помощью аппарата для подсчета колоний.

Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1 и 2. Как следует из данных таблиц 1 и 2, количество КОЕ/мл различных видов бактерий, которые выросли через 24 часа на питательных средах после 0 часов отдельной инкубации бактериальных культур с супернатантами моноцитов и лимфоцитов, полученными при влиянии на них ЛПС в концентрации 0 мкг/мл, составило от  $2,4 \cdot 10^4$  КОЕ/мл до  $2,8 \cdot 10^4$  КОЕ/мл. Аналогичные результаты отмечены также при использовании супернатантов культур моноцитов и лимфоцитов, полученных при влиянии на данные клетки ЛПС грамотрицательных бактерий в концентрациях 10, 50 и 100 мкг/мл.

**Влияние супернатантов культур лимфоцитов, которые содержат цитокины, синтезированные при действии ЛПС разных концентраций, на размножение грамотрицательных бактерий**

| Вид возбудителя    | Супернатант культуры лейкоцитов, полученный при влиянии ЛПС (мкг/мл) | Количество КОЕ/мл через разные сроки инкубации при использовании супернатантов культур лимфоцитов |                             |                             |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                    |                                                                      | 0 ч                                                                                               | 6 ч                         | 24 ч                        |
| E. coli            | 0                                                                    | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,8 \pm 0,12) \cdot 10^6$ | $(1,1 \pm 0,07) \cdot 10^9$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,9 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,6 \pm 0,11) \cdot 10^6$ | $(1,0 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
|                    | 50                                                                   | $(2,7 \pm 0,19) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,9 \pm 0,13) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,09) \cdot 10^9$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,7 \pm 0,12) \cdot 10^6$ | $(1,1 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
| P. vulgaris        | 0                                                                    | $(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,9 \pm 0,14) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(2,1 \pm 0,16) \cdot 10^6$ | $(1,1 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
|                    | 50                                                                   | $(2,6 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,9 \pm 0,15) \cdot 10^6$ | $(1,3 \pm 0,09) \cdot 10^9$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,7 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                       | $(2,0 \pm 0,17) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,09) \cdot 10^9$ |
| P. aeruginosa      | 0                                                                    | $(2,7 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,7 \pm 0,13) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,07) \cdot 10^9$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,6 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,5 \pm 0,11) \cdot 10^6$ | $(1,1 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
|                    | 50                                                                   | $(2,5 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,7 \pm 0,12) \cdot 10^6$ | $(1,1 \pm 0,07) \cdot 10^9$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,6 \pm 0,11) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
| H. influenzae      | 0                                                                    | $(2,8 \pm 0,22) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,8 \pm 0,14) \cdot 10^6$ | $(1,3 \pm 0,09) \cdot 10^9$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,9 \pm 0,23) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,7 \pm 0,12) \cdot 10^6$ | $(1,2 \pm 0,08) \cdot 10^9$ |
|                    | 50                                                                   | $(2,7 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,9 \pm 0,15) \cdot 10^6$ | $(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^9$  |
|                    | 100                                                                  | $(2,8 \pm 0,22) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,7 \pm 0,13) \cdot 10^6$ | $(1,3 \pm 0,09) \cdot 10^9$ |
| B. fragilis        | 0                                                                    | $(2,3 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,5 \pm 0,11) \cdot 10^5$ | $(7,3 \pm 0,58) \cdot 10^8$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,4 \pm 0,19) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$ | $(7,2 \pm 0,5) \cdot 10^8$  |
|                    | 50                                                                   | $(2,2 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^5$ | $(7,5 \pm 0,59) \cdot 10^8$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,3 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,6 \pm 0,13) \cdot 10^5$ | $(7,4 \pm 0,52) \cdot 10^8$ |
| P. melaninogenicus | 0                                                                    | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,4 \pm 0,09) \cdot 10^5$ | $(7,6 \pm 0,48) \cdot 10^8$ |
|                    | 10                                                                   | $(2,7 \pm 0,22) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,6 \pm 0,12) \cdot 10^5$ | $(7,4 \pm 0,57) \cdot 10^8$ |
|                    | 50                                                                   | $(2,5 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^5$ | $(7,7 \pm 0,53) \cdot 10^8$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,6 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$ | $(7,5 \pm 0,51) \cdot 10^8$ |
| F. necroforum      | 0                                                                    | $(2,4 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$ | $(7,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$  |
|                    | 10                                                                   | $(2,5 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                        | $(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^5$ | $(7,5 \pm 0,6) \cdot 10^8$  |
|                    | 50                                                                   | $(2,4 \pm 0,19) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,3 \pm 0,1) \cdot 10^5$  | $(7,7 \pm 0,62) \cdot 10^8$ |
|                    | 100                                                                  | $(2,6 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^5$ | $(7,4 \pm 0,59) \cdot 10^8$ |

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$ . Р рассчитано по отношению к количеству КОЕ при 0 мкг/мл ЛПС в соответствующий срок инкубации.

**Влияние супернатантов культур моноцитов, которые содержат цитокины, синтезированные при действии ЛПС разных концентраций, на размножение грамотригативных бактерий**

| Вид возбудителя           | Супернатант культуры лейкоцитов, полученный при влиянии ЛПС (мкг/мл) | Количество КОЕ/мл через разные сроки инкубации при использовании супернатантов культур моноцитов |                                |                                |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                           |                                                                      | 0 ч                                                                                              | 6 ч                            | 24 ч                           |
| <i>E. coli</i>            | 0                                                                    | $(2,8 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,7 \pm 0,12) \cdot 10^6$    | $(1,3 \pm 0,09) \cdot 10^9$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,6 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(4,2 \pm 0,31) \cdot 10^{5*}$ | $(6,0 \pm 0,48) \cdot 10^{8*}$ |
|                           | 50                                                                   | $(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                       | $(2,9 \pm 0,2) \cdot 10^{4*}$  | $(3,3 \pm 0,26) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,7 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,5 \pm 0,11) \cdot 10^{3*}$ | $(2,1 \pm 0,15) \cdot 10^{6*}$ |
| <i>P. vulgaris</i>        | 0                                                                    | $(2,5 \pm 0,15) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,0 \pm 0,14) \cdot 10^6$    | $(1,1 \pm 0,08) \cdot 10^9$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,7 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(5,3 \pm 0,39) \cdot 10^{5*}$ | $(6,7 \pm 0,5) \cdot 10^{8*}$  |
|                           | 50                                                                   | $(2,5 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(4,0 \pm 0,27) \cdot 10^{4*}$ | $(3,0 \pm 0,21) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,9 \pm 0,12) \cdot 10^{3*}$ | $(2,5 \pm 0,17) \cdot 10^{6*}$ |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 0                                                                    | $(2,9 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,8 \pm 0,14) \cdot 10^6$    | $(1,4 \pm 0,13) \cdot 10^9$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,8 \pm 0,19) \cdot 10^4$                                                                      | $(3,0 \pm 0,23) \cdot 10^{5*}$ | $(4,6 \pm 0,34) \cdot 10^{8*}$ |
|                           | 50                                                                   | $(2,9 \pm 0,21) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,8 \pm 0,12) \cdot 10^{4*}$ | $(2,7 \pm 0,19) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,6 \pm 0,19) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,3 \pm 0,17) \cdot 10^{3*}$ | $(1,8 \pm 0,12) \cdot 10^{6*}$ |
| <i>H. influenzae</i>      | 0                                                                    | $(2,6 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^6$    | $(1,2 \pm 0,11) \cdot 10^9$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,7 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(4,4 \pm 0,36) \cdot 10^{5*}$ | $(3,6 \pm 0,29) \cdot 10^{8*}$ |
|                           | 50                                                                   | $(2,5 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,0 \pm 0,14) \cdot 10^{4*}$ | $(1,9 \pm 0,14) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,7 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,6 \pm 0,17) \cdot 10^{3*}$ | $(2,8 \pm 0,19) \cdot 10^{6*}$ |
| <i>B. fragilis</i>        | 0                                                                    | $(2,4 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,3 \pm 0,11) \cdot 10^5$    | $(8,1 \pm 0,62) \cdot 10^8$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(5,2 \pm 0,4) \cdot 10^{4*}$  | $(7,5 \pm 0,5) \cdot 10^{7*}$  |
|                           | 50                                                                   | $(2,4 \pm 0,14) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,9 \pm 0,21) \cdot 10^{4*}$ | $(3,2 \pm 0,25) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,7 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(3,2 \pm 0,26) \cdot 10^{3*}$ | $(1,7 \pm 0,13) \cdot 10^{7*}$ |
| <i>P. melaninogenicus</i> | 0                                                                    | $(2,5 \pm 0,15) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,5 \pm 0,13) \cdot 10^5$    | $(8,2 \pm 0,55) \cdot 10^8$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,7 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(3,4 \pm 0,25) \cdot 10^{4*}$ | $(5,2 \pm 0,28) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 50                                                                   | $(2,4 \pm 0,15) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{4*}$  | $(2,0 \pm 0,13) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 100                                                                  | $(2,5 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(3,8 \pm 0,23) \cdot 10^{3*}$ | $(2,7 \pm 0,16) \cdot 10^{6*}$ |
| <i>F. necrophorum</i>     | 0                                                                    | $(2,6 \pm 0,18) \cdot 10^4$                                                                      | $(1,2 \pm 0,09) \cdot 10^5$    | $(9,0 \pm 0,07) \cdot 10^8$    |
|                           | 10                                                                   | $(2,6 \pm 0,16) \cdot 10^4$                                                                      | $(3,1 \pm 0,2) \cdot 10^{4*}$  | $(3,6 \pm 0,27) \cdot 10^{7*}$ |
|                           | 50                                                                   | $(2,8 \pm 0,2) \cdot 10^4$                                                                       | $(1,3 \pm 0,07) \cdot 10^{4*}$ | $(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{7*}$  |
|                           | 100                                                                  | $(2,5 \pm 0,17) \cdot 10^4$                                                                      | $(2,8 \pm 0,18) \cdot 10^{3*}$ | $(2,3 \pm 0,15) \cdot 10^{6*}$ |

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$ . Р рассчитано по отношению к количеству КОЕ при 0 мкг/мл ЛПС в соответствующий срок инкубации.

Таким образом непродолжительный контакт (0 часов) супернатантов культур моноцитов и лимфоцитов, которые были получены после воздействия на данные иммуноциты разных концентраций ЛПС независимо от их видовой принадлежности, существенно не влиял на размножение грамотрицательных бактерий.

В связи с этим количество КОЕ, появившихся через 24 часа инкубации при предварительной экспозиции на протяжении 0 часов супернатантов культур моноцитов и лимфоцитов с бактериальными культурами, были приняты в качестве референтной нормы, с учетом действующей на иммуноциты концентрации ЛПС конкретного вида бактерий.

В результате проведенного нами исследования установлено, что супернатанты культур лимфоцитов, которые содержали цитокины, задержки или стимуляции роста грамотрицательных бактерий не вызывали. Это выражалось в том, что количество КОЕ/мл бактерий через зафиксированные сроки их инкубации (0, 6, 24 ч) с супернатантами стимулированных ЛПС лимфоцитов не отличались от числа КОЕ, которые образовались при отсутствии стимулирующего влияния ЛПС на лимфоциты.

Так, при экспозиции культуры *E. coli* на протяжении 0 часов с супернатантами интактных (нестимулированных ЛПС *E. coli*) лимфоцитов количество КОЕ/мл *E. coli* составило  $2,6 \pm 0,18 \cdot 10^4$ , а при экспозиции на протяжении 6 и 24 часов -  $1,8 \pm 0,12 \cdot 10^6$  КОЕ/мл и  $1,1 \pm 0,07 \cdot 10^9$  КОЕ/мл соответственно. При тех же сроках экспозиции культур *E. coli* с супернатантами лимфоцитов, стимулированных предварительно ЛПС *E. coli* в концентрациях от 10 до 100 мкг/мл, статистически достоверных различий количества КОЕ/мл *E. coli* с сопоставляемыми показателями выявлено не было. При экспозиции, равной 0 ч, показатель КОЕ/мл *E. coli* колебался от  $2,7 - 2,9 \pm 0,2 \cdot 10^4$ , при экспозиции 6 и 24 часов -  $1,6 - 1,9 \pm 0,12 \cdot 10^6$  и  $1,0 - 1,2 \pm 0,08 \cdot 10^9$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Аналогичная динамика изменений количества КОЕ/мл бактерий под влиянием супернатантов культур лимфоцитов, стимулированных ЛПС, регистрировалась также в отношении *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. fragilis*, *P. melaninogenicus*, *F. necroforum* (таблица 1).

Таким образом, супернатанты культур лимфоцитов, содержащие цитокины, не влияли на размножение грамотрицательных бактерий.

Напротив, при использовании супернатантов культур моноцитов, содержавших цитокины (ИЛ, ФНО), синтезированные в резуль-

тате стимуляции моноцитов ЛПС, размножение грамотрицательных бактерий задерживалось (таблица 1). При этом ингибция размножения грамотрицательных патогенов зависела как от срока инкубации бактерий с супернатантами моноцитов, так и от концентрации цитокинов в супернатантах. Данная зависимость носила прямо пропорциональный характер, то есть с увеличением сроков экспозиции бактериальных культур с супернатантами моноцитов, а также по мере увеличения содержания цитокинов в супернатантах количество КОЕ/мл грамотрицательных бактерий уменьшалось по отношению к аналогичному показателю, полученному при культивировании одних и тех же бактерий с супернатантами интактных моноцитов (нестимулированных ЛПС - 0 мкг/мл).

Так, при минимальной экспозиции (0 часов) бактерий с супернатантами культур моноцитов, симулированных ЛПС в концентрациях 0, 10, 50 и 100 мкг/мл, количество КОЕ/мл соответствующих видов грамотрицательных бактерий колебалось от  $2,4 \pm 0,14 \cdot 10^4$  КОЕ/мл до  $2,9 \pm 0,2 \cdot 10^4$  КОЕ/мл.

При экспозиции культур бактерий с супернатантами моноцитов на протяжении 6 часов количество КОЕ/мл зависело, прежде всего, от концентрации цитокинов в супернатанте. Если при экспозиции супернатантов культур интактных моноцитов с культурами бактерий размножение соответствующих бактерий было наибольшим, то после экспозиции культур бактерий с супернатантами, полученными при обработке моноцитов ЛПС в дозе 100 мкг/мл, количество КОЕ/мл было наименьшим. Аналогичные изменения отмечены и в отношении результатов, полученных при экспозиции 24 часа.

Абсолютные количества КОЕ/мл бактерий в разных условиях экспозиции с супернатантами культур моноцитов, стимулированных различными дозами ЛПС, отличались в зависимости от тестируемого нами вида бактерий. Так, количество КОЕ/мл *E.coli*, которые образовались при экспозиции на протяжении 0 часов с супернатантами интактных моноцитов, составило  $2,8 \pm 0,17 \cdot 10^4$ , при экспозиции 6 и 24 ч -  $1,7 \pm 0,12 \cdot 10^6$  и  $1,3 \pm 0,09 \cdot 10^9$  соответственно (референтная норма). То есть контакт культур *E. coli* с супернатантами интактных моноцитов независимо от сроков экспозиции сопровождался прогрессивным размножением *E. coli*. При контакте *E. coli* на протяжении 6 и 24 часов с супернатантами

моноцитов, предварительно стимулированных ЛПС *E. coli* в дозе 10 мкг/мл, кратность снижения количества КОЕ/мл данного вида бактерий составила соответственно 4,2 и 2,2 раза. Экспозиция *E. coli* в тех же временных условиях, но с супернатантами моноцитов, стимулированных ЛПС данного патогена в концентрации 50 мкг/мл, сопровождалась уменьшением количества КОЕ/мл при 6 часах экспозиции в 59 раз, при 24 часах – в 39 раз против референтной нормы. При использовании супернатантов культур моноцитов, полученных при стимуляции ЛПС *E. coli* в дозе 100 мкг/мл, степень уменьшения количества КОЕ/мл *E. coli* при 6 и 24 часах экспозиции против соответствующих референтных показателей составила 1133 и 619 раз соответственно. Сходно влияли на размножение грамотрицательных бактерий супернатанты культур моноцитов, предварительно стимулированных ЛПС *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *B. fragilis*, *P. melaninogenicus* и *F. necroforum*. Так, если при инкубации на протяжении 6 часов культуры *P. vulgaris* с супернатантами культур интактных моноцитов показатель КОЕ/мл *P. vulgaris* составил  $2,0 \pm 0,14 \cdot 10^6$ , то в таких же временных условиях эксперимента, но при использовании супернатантов моноцитов, стимулированных ЛПС данного патогена в дозе 10, 50, и 100 мкг/мл, количество КОЕ/мл бактерий оказалось уменьшенным в 3,8, 50 и 1053 раз соответственно. При экспозиции 24 часа степень снижения количества КОЕ/мл *P. vulgaris* относительно соответствующего показателя референтной нормы составила: при использовании ЛПС *P. vulgaris* в дозе 10 мкг/мл – 1,6 раза, при дозе ЛПС 50 мкг/мл – 37 раз, при дозе ЛПС 100 мкг/мл – 440 раз. Аналогичная тенденция изменений размножения под влиянием супернатантов культур моноцитов, стимулированных ЛПС, была зарегистрирована и для других видов грамотрицательных бактерий.

### Выводы

1. Супернатанты культур моноцитов, подвергнутых действию ЛПС грамотрицательных бактерий, способны задерживать их размножение.
2. Задержка размножения бактерий выражена тем больше, чем более продолжительной является экспозиция культур бактерий с супернатантами культур моноцитов.
3. Задержка размножения бактерий выражена тем больше, чем выше концентрация цитокинов в данных супернатантах.

4. Задержки размножения грамотрицательных бактерий не регистрируются при взаимодействии бактериальных культур с супернатантами интактных моноцитов (не подвергнутых влиянию ЛПС).

5. Супернатанты культур лимфоцитов, содержащие цитокины, не влияли на размножение грамотрицательных бактерий.

### Литература

1. Долгушин И.И. Изучение способности моноцитов, выделенных из периферической крови, образовывать внеклеточные ловушки спонтанно или после активации / И.И. Долгушин, О.Б. Прокопьева, Т.Г. Смирнова, Е.А., Мезенцева, О.Л., Колесников, А.Ю., Савочкина, К.В. Никушкина // Иммунология. - 2012. - №5. - С.240-243.

2. Кетлинский С. А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // изд-во Фолиант.-Екатеринбург.- 2008. - С. 552.

3. Книрель Ю.А. Строение липополисахаридов грамотрицательных бактерий. I Общая характеристика липополисахаридов и структура липида А (обзор) / Б19. Определение функциональной способности фагоцитов в качестве показателя неспецифической защиты организма : метод, рекомендации / Ю. А. Книрель, Н. К. Кочетков, В. И. Дубровина и др. / Иркутский н.-и. противочум. ин-т Сибири и ДВ. -Иркутск, 2008 10 с.

4. Кондратьева И.А. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений / И.А. Кондратьева. - 2 изд., испр. и доп. - М.: Академия, 2004. - 272 с.

5. Мазуров Д.В. Изучение способности моноцитов периферической крови человека расщеплять пептидогликаны клеточной стенки бактерий с образованием глюкозаминилмурамилопептидных фрагментов / Д.В. Мазуров, В.Л. Львов, М.И. Карсонова, Б.В. Пинегин. // Иммунология. - 2001. - № 3. - С. 21-23.

6. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология / А.Н. Маянский. - Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. - 55 с.

7. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 376 с.

8. Павлович Н.В. Возможные механизмы реализации токсического потенциала липополисахаридов патогенных бактерий / Н.В. Павлович, В.И. Тынянова // Журн. микробиол. - 2005. - № 2. - С. 9-13.

9. Плехова Н.Г. Бактерицидная активность фагоцитов / Н.Г. Плехова // Журн. микробиол. - 2006. - № 6. - С. 89-96.

10. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д.А. Ярилин // Иммунология. - 2014. - №4. - С.195-201.

11. Гайдаш І.С. Шпитальні інфекції на межі тисячоліть / І.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, В.В. Казимірко [та ін.]. – Луганськ: Елтон-2, 2000. – 65 с.

### Резюме

**Перфильева М.Ю.** Влияние супернатантов культур моноцитов и лимфоцитов на размножение грамотрицательных бактерий.

Супернатанты культур моноцитов, подвергнутых действию ЛПС грамотрицательных бактерий, способны задерживать их размножение. Задержка размножения бактерий выражена тем больше, чем более продолжительной является экспозиция культур бактерий с супернатантами культур моноцитов, и чем выше концентрация цитокинов в данных супернатантах. Задержки размножения грамотрицательных бактерий не регистрируется при взаимодействии бактериальных культур с супернатантами интактных моноцитов (не подвергнутых влиянию ЛПС). Супернатанты культур лимфоцитов, содержащие цитокины, не оказывали влияния на размножение грамотрицательных бактерий независимо от концентрации.

**Ключевые слова:** липополисахариды, моноциты, лимфоциты, функциональная активность моноцитов и лимфоцитов.

### Summary

**Perfilyeva M. Y.** Influence of monocyte and lymphocyte culture supernatants on the reproduction of gram-negative bacteria.

Supernatants of monocyte cultures exposed to LPS of gram-negative bacteria can delay their reproduction. The longer the exposure of bacterial cultures with monocyte culture supernatants and the higher the concentration of cytokines in these supernatants, the greater the delay in bacterial reproduction. Delays in the reproduction of gram-negative bacteria are not recorded when bacterial cultures interact with the supernatants of intact monocytes (not affected by LPS). Lymphocyte culture supernatants containing cytokines did not affect the reproduction of gram-negative bacteria regardless of the concentration.

**Key words:** lipopolysaccharides, monocytes, lymphocytes, functional activity of monocytes and lymphocytes.

*Рецензент: д.мед.н., профессор И.В. Бобрышева*

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАРАТОНЗИЛЛИТА В СТАДИИ АБСЦЕДИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОЛИОКСИДОНИЯ**

**Т.М. Приставко, Р.М. Алешина, И.Е. Берест**

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

### **Введение**

Паратонзиллярный абсцесс (ПА) представляет собой ограниченное скопление гноя в околоминдаликовой клетчатке и является конечной стадией развития паратонзиллита. По данным разных авторов, удельный вес ПА в структуре обращений за неотложной ЛОР-помощью, составляет в среднем 3,8-5% [4, 6, 12]. Следует отметить, что в последнее время регистрируется увеличение количества экстренных вмешательств по поводу ПА, что может быть связано с уменьшением количества плановых тонзиллэктомий, отсутствием или слабой организацией диспансерного учета больных хроническим тонзиллитом, неадекватной терапией [3, 7, 12]. Осложненное течение ПА наблюдается в 10,8% случаев [3]. Несмотря на совершенствование методов лечения, осложнения ПА сохраняют свою актуальность и всегда представляют реальную опасность для жизни больного [7].

Наиболее распространённым возбудителем ПА-β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) регистрируется у 43,7 - 45% больных, микробные ассоциации - *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* у 16% больных, примерно у 23% — анаэробы [15-18]. Кроме бактериальной инфекции, существенную роль в развитии неблагоприятных тенденций в течении хронического тонзиллита и патогенезе ПА играют вирусы, при этом в 72% таких наблюдений идентифицируют вирус Эпштейна – Барр [11]. Персистенция этого вируса сопровождается ингибированием защитных механизмов гуморального иммунитета. В связи с этим, по современным представлениям, паратонзиллит с абсцедированием рассматривается как маркер вторичной иммунной недостаточности (ВИН). Известно, что в ответ на поступление в организм антигенов (бактерий, вирусов) и воздействие внешних средовых факторов (стресса, переохлаждения, гиповитаминоза)

иммунная система отвечает стереотипно неспецифической и специфической активацией фагоцитов, локальным и системным увеличением уровня провоспалительных цитокинов, интерферонов, Т-лимфоцитопенией, дисиммуноглобунемией [2, 9].

В настоящее время существует большое количество методов лечения паратонзиллитов на разной стадии их развития [13]. До настоящего времени при данной патологии иммунопротекторная терапия широко не применялась. По данным литературы, у больных с инфекционно - воспалительными осложнениями чаще констатируется 2 степень комбинированного типа ВИН [9]. Этот фактор является обоснованием для включения в комплексную терапию больных с паратонзиллитом в стадии абсцедирования иммунопротекторов.

По данным литературы для эффективной терапии ВИН рекомендовано применять средства, способные неспецифически стимулировать иммунную систему для повышения резистентности организма к любым патогенам и обладающие мембранопротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [1, 5, 8]. К таким препаратам относится полиоксидоний [1, 5, 10]. Это высокомолекулярный, химически чистый иммуномодулятор, представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению близок к соединениям природного происхождения. В основе механизма его иммуномодулирующего эффекта лежит прямая активация фагоцитирующих клеток и естественных киллеров, а также стимуляция антителообразования. Иммуномодулирующие свойства препарата полиоксидоний связаны со способностью значительно повышать поглощение и разрушение бактерий фагоцитами, прежде всего за счет активации кислороднезависимых механизмов киллинга. Это способствует быстрому снижению количества бактерий в воспалительном очаге и их элиминации из организма. Полиоксидоний является также активатором синтеза антител к инфекционным агентам. Он увеличивает эффективность кооперативного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в реакциях антителообразования в ответ на чужеродные антигены.

Антиоксидантные свойства препарата полиоксидоний обусловлены его способностью уменьшать концентрацию каталитически активного двухвалентного железа в клетках в воспалительном очаге, что приводит к ингибированию перекисного окисления липидов и образованию активных форм кислорода.

Наряду с иммуномодулирующим действием полиоксидоний обладает выраженной дезинтоксикационной активностью, которая определяется высокомолекулярной природой препарата. Каждая его молекула образует комплекс с молекулами эндо- и экзотоксинов и выводит их из организма. Таким образом, по возбудителю наносится двойной удар: с одной стороны антибиотик, с другой – полиоксидоний, способствующий элиминации возбудителя из организма [1, 5, 10]. Применение полиоксидония значительно повышает эффективность этиотропной терапии.

Кумулятивный эффект у препарата отсутствует. Противопоказания к его назначению: повышенная индивидуальная чувствительность, беременность, период грудного вскармливания, острая почечная недостаточность, резкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы.

**Целью исследования** было повысить эффективность лечения больных с паратонзиллитом в стадии абсцедирования, используя методику его этапного лечения с применением полиоксидония.

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

Методика этапного лечения апробирована в ЛОР - отделении ГУ ЛНР «Луганская республиканская клиническая больница». Под наблюдением находились 2 группы больных: I группа (основная) в количестве 25 чел., страдающие паратонзиллитом с абсцедированием, подвергшиеся оперативному вмешательству с включением в терапию полиоксидония, и II гр. – 25 чел., с таким же диагнозом, но без лечения Полиоксидонием. Возраст пациентов: от 25 до 45 лет, из них женщин было 35 чел., мужчин - 15. Больные поступали через 4-5 суток от начала заболевания с повышенной температурой (интоксикация была умеренной или выраженной); у 100% больных воспалительные явления в ротоглотке сопровождались выраженной гиперемией, отеком околоминдаликовой клетчатки с асимметрией язычка, тризмом жевательной мускулатуры, болью в горле. На основании жалоб, анамнеза, клинических данных, диагностической пункции околоминдаликовой клетчатки больным был выставлен диагноз одностороннего паратонзиллита в стадии абсцедирования. В процессе наблюдения в стационаре проводили ежедневный осмотр. Контроль лабораторных показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, С-реактивного белка, содержания в крови IgA и sIgA (секреторного иммуноглобулина А) в слюне проводили до назначения и через 2-3 дня после отмены препарата.

Известно, что острые и хронические воспалительные процессы в тканях полости рта характеризуются снижением sIgA в слюне. Дефицит sIgA в секретах обуславливает склонность к часто повторяющимся воспалительным процессам, поэтому определение концентрации sIgA в слюне является важным тестом, характеризующим состояние местного иммунитета полости рта [14]. Больным проводили этапное лечение по следующей методике.

Схема этапного лечения паратонзиллита с абсцедированием:

- 1 этап - элиминационная терапия;
- 2 этап - хирургическое вмешательство
- 3 этап - послеоперационный период;
- 4 этап - реабилитационный период.

На 1 этапе осуществлялась традиционная терапия, направленная на элиминацию возбудителя с применением:

- инъекционных антибиотиков широкого спектра действия;
- детоксикационных средств;
- местных антисептиков.

2 этап - хирургическое лечение - вскрытие и дренирование абсцесса. Выбор хирургического разреза определялся локализацией воспалительного процесса в паратонзиллярной клетчатке. Операция проводилась под местной аппликационной анестезией.

3 этап - послеоперационный период: В этот период больным назначали иммуностропный препарат азоксимера бромид - полиоксидоний (Петровакс-фарм) с целью восстановления иммунологической резистентности по следующей схеме: в дозе 6 мг (1 ампула) внутримышечно 1 раз в сутки ежедневно 5 дней.

На 4 этапе (реабилитационном) первоочередной задачей была профилактика рецидивов с целью снижения интенсивности антигенного воздействия (санация очагов хронической инфекции, восстановление целостности эпителиального покрова небных миндалин и повышение эффективности иммунных факторов защиты). На данном этапе назначали Полиоксидоний в дозе 12 мг: по 1 табл. 1 раз в сутки в течение 10 дней с приемом за 20-30 минут до еды ежедневно.

Эффективность терапии полиоксидонием в обеих группах оценивалась на основании сравнительного анализа динамики купирования основных клинических симптомов заболевания и клинико-лабораторных показателей пациентов в основной и контрольной группе сравнения. Эффективность лечения считали: хорошей - при значительном клиническом улучшении общего состояния,

исчезновении местных симптомов воспалительной реакции в течение 3–4 дней лечения после хирургического вмешательства; удовлетворительной – при улучшении общего состояния и исчезновении симптомов в течение первых 5–6 дней.

Для оценки частоты рецидивов ПА пациенты наблюдались в течение 1 года после выписки из стационара.

Статистический анализ данных по критериям эффективности проводился с использованием дисперсионного анализа. Различия по качественным показателям оценивались с помощью непараметрического критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия по количественным показателям оценивались с помощью непараметрических методов (критерия Уилкоксона – Манна – Уитни) и/или t-критерия (параметрический метод). В качестве критерия статистической значимости принималась вероятность ошибки  $p < 0,05$ .

### Полученные результаты и их обсуждение

В основной группе у 23 (92%) больных отмечали быструю и стойкую нормализацию температуры тела и исчезновение симптомов интоксикации уже на следующий день после хирургического вмешательства, а во II группе сравнения – только у 19 (76%) больных ( $p < 0,05$ ). Симптомы интоксикации в основной группе пациентов купировались в течение  $1,2 \pm 0,3$  дней, сохраняясь к 3-м суткам у 2 (8%) пациентов, с исчезновением к 4-м суткам у всех исследуемых лиц (табл. 1).

Таблица 1

#### Динамика клинических симптомов у пациентов с паратонзиллитом

| Клинические симптомы                        | Продолжительность, дни |                     | P             |
|---------------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------|
|                                             | I группа<br>(n=25)     | II группа<br>(n=25) |               |
| Стойкая нормализация температуры            | $1,9 \pm 0,6$          | $1,8 \pm 0,4$       | $P > 0,05$    |
| Интоксикационный синдром                    | $1,2 \pm 0,3$          | $2,1 \pm 0,6$       | $P \leq 0,05$ |
| Наличие гноя в полости абсцесса при ревизии | $1,9 \pm 0,3$          | $2,7 \pm 0,4$       | $P \leq 0,05$ |
| Гиперемия и отек слизистой                  | $3,6 \pm 0,2$          | $4,8 \pm 0,2$       | $P \leq 0,05$ |
| Боль в глотке при глотании                  | $4,0 \pm 0,5$          | $4,1 \pm 0,3$       | $P > 0,05$    |

У пациентов II группы эти симптомы купировались в среднем в течение  $2,1 \pm 0,6$  дней и сохранялись к 3-м суткам у 6 (24%) пациентов с полным исчезновением таковых к 5-м суткам терапии. В I группе пациентов, принимавших Полиоксидоний, продолжительность

воспалительных явлений в глотке составила в среднем  $3,6 \pm 0,2$  дня, в то время как в группе сравнения –  $4,8 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ). При ревизии полости абсцесса на второй день после операции у пациентов основной группы гной был получен у 8 (32%) больных, с полным очищением полости уже к 3-му дню, средний срок очищения составил –  $1,9 \pm 0,3$  дня. В группе сравнения гной был получен у 13 (52%), средний срок очищения составил –  $2,7 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность болевых ощущений в глотке в основной группе составила –  $4,0 \pm 0,5$  дня, в группе сравнения –  $4,1 \pm 0,3$  дня, достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У больных на фоне терапии препаратом полиоксидоний отмечали нормализацию патологических (типичных для бактериального воспалительного процесса) изменений лабораторных показателей периферической крови, биохимии крови и общего анализа мочи, что свидетельствовало об эффективности лечения и о безопасности препарата. Уровень sIgA в слюне был достоверно снижен ( $p < 0,05$ ) у всех больных до и после лечения по сравнению с нормальными значениями ( $0,98 \pm 0,04$  г/л), однако у больных, принимавших полиоксидоний, после лечения показания были достоверно выше, чем в группе сравнения  $0,65 \pm 0,09$  г/л и  $0,34 \pm 0,09$  г/л соответственно ( $p < 0,05$ ).

При оценке эффективности полиоксидония выявлены статистически значимые различия в результатах лечения обеих групп. В группе больных, принимавших полиоксидоний, у 21 больного (84%) отмечен хороший эффект от проводимой терапии, у 4 (16%) – удовлетворительный эффект терапии. В группе сравнения хороший эффект наблюдался у 16 (64%) больных, удовлетворительный эффект – у 9 (36%) больных. Средние сроки лечения в основной группе составили –  $5,1 \pm 0,2$  дня, что статистически достоверно ниже сроков в группе сравнения –  $6,3 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,05$ ).

При наблюдении больных в течение года в основной группе только у 2 больных (8%) отмечали рецидив паратонзиллита, в группе сравнения у 5 (33%) ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Методика этапного лечения больных с паратонзиллитом в стадии абсцедирования с применением полиоксидония улучшает эффективность лечения пациентов за счет:

- более быстрого купирования инфекционно-воспалительного процесса, улучшения положительной динамики клинических симптомов, уменьшения проведенных койко-дней в стационаре;

- достоверно значимого снижения частоты рецидивов заболевания в течение года после окончания лечения.

2. Преимущество апробированной методики заключается в расширении показаний к назначению Полиоксидония в схему хирургического лечения больных с абсцедирующим паратонзиллитом.

### Литература

1. Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца / В.П. Вавилова, Н.К. Перевощикова, А.А. Ризо, С.А. Павленко [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2005. – №1 (4). – С. 47-53.

2. Кривопалов А.А. Роль современных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха / А.А. Кривопалов, К.Ю. Щербань // Медицинский совет. – 2017. – №16. – С. 1-4.

3. Крюков А.И. Актуальность проблемы хронического тонзиллита / А.И. Крюков, Г.Н. Изотова, А.Ф. Захарова [и др.] // Вестник оторинолар. – 2009. – №5. – С. 4-6.

4. Крючко Т. А. Проблема тонзиллита в педиатрической практике / Т.А. Крючко, О.Я. Ткаченко, Т.В. Шпехт // Современная педиатрия. – 2012. – №2 (42). – С. 41-44.

5. Кунельская Н.Л. Коррекция местного иммунитета в ЛОР-практике / Н.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, Н.В. Лучшева, Г.Б. Шадрин // Медицинский совет. – 2015. – №20. – С. 16-20.

6. Малышева Л.А. Амбулаторная помощь при паратонзиллитах по приемному отделению / Л.А. Малышева, В.М. Бобров, А.В. Хворов // XVII съезд оториноларингологов России. Материалы. СПб. – 2006. – С. 195-196.

7. Пальчун В.Т. Очаговая инфекция и септические состояния в оториноларингологической практике / В.Т. Пальчун, А.В. Гуров // Вестник оторинолар. – 2009. – № 6. – С. 63-68.

8. Пинегин Б.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек / Б.В. Пинегин, Ю.А. Дагиль, Н.В. Воробьева, М.В. Пащенко // РМЖ - 2019. – №1 (II) - С. 42-46.

9. Плужников М.С. Хронический тонзиллит клиника и иммунологические аспекты / М.С. Плужников, Г.В. Лавренова, М.Я. Левин [и др.]. – СПб: Диалог, 2005. – 222 с.

10. Полиоксидоний в клинической практике / Под ред. А. В. Караулова. Сер. «Актуальные вопросы медицины». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 135 с.

11. Хафизова В.А. Иммунологические аспекты показаний к абсцесстонзилэктомии / В.А. Хафизова, Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // XVII съезд оториноларингологов России. Материалы. СПб, 2006. – С. 227 – 228.

12. Galisto N.J. Peritonsillar abscess / N.J. Galisto // Am Fam Physician. –

2008. - № 15(77). - P. 199-202.

13. Johnson R.F. An evidence-based review of the treatment of peritonsillar abscess / R.F. Johnson, M.G. Stewart, C.C Wright. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2003. - № 128 (3). - P. 332 - 343.

14. Lee Y.H. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y.H. Lee, D.T. Wong // *Am J Dent.* - 2009. - Vol. 22. - P. 241-248.

15. Repanos C. Role of microbiological studies in management of peritonsillar abscess / C. Repanos, P. Mukherjee, Y. Alwahab // *J. Laryngol. Otol.* - 2009. - № 123 (8). - P. 877 - 879.

16. Risberg S. Peritonsillar abscess and cellulitis and their relation to a positive antigen detection test for streptococcal infection / S. Risberg, P. Engfeldt, S. Hugosson // *Scand. J. Infect. Dis.* - 2010. - № 42 (10). - C. 747-751.

17. Segal N. Peritonsillar abscess in children in the southern district of Israel / N. Segal, S. El-Saied, M. Puterman // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2009. - № 73 (8). - P. 1148-1150.

18. Sunnergren O. Incidence, microbiology and clinical history of peritonsillar abscesses / O. Sunnergren, J. Swanberg, S. Mulstad // *Scand. J. Infect. Dis.* - 2008. - № 40 (9). - P. 752-755.

#### Резюме

**Приставко Т.М., Алешина, Р.М., Берест И.Е.** Клиническая эффективность терапии паратонзиллита в стадии абсцедирования с применением полиоксидония.

В статье представлена методика этапного лечения паратонзиллита с абсцедированием, согласно которой после хирургического лечения и в реабилитационном периоде назначался азоксимера бромид («Полиоксидоний») с целью повышения неспецифической резистентности организма. В процессе лечения отмечалось статистически достоверное более быстрое купирование инфекционно-воспалительного процесса, улучшение положительной динамики клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. В течение года после окончания лечения отмечали достоверно значимое снижение частоты рецидивов.

**Ключевые слова:** паратонзиллит, абсцедирование паратонзиллярной клетчатки, полиоксидоний.

#### Summary

**Pristavko T.M., Aleshina R.M., Berest I.Ye.** Clinical efficacy of therapy for paratonsillitis at the stage of abscess formation using polyoxidonium.

The article presents a method of staged treatment of paratonsillitis with abscess formation, according to which azoxymer bromide ("Polyoxidonium") was prescribed after surgical treatment and in the rehabilitation period in order to increase the nonspecific resistance of the organism. In the course of treatment, a statistically significant more rapid relief of the infectious-inflammatory process, an improvement in the positive dynamics of clinical symptoms and the normalization of laboratory parameters were noted. During a year after the end of treatment, a significantly significant decrease in the frequency of relapses was noted.

**Key words:** paratonsillitis, abscess stage, polyoxidonium.

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

# КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ АНЕВРИЗМЫ

С.А. Реброва

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

## Введение

Термином нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) обозначают кровоизлияние в субарахноидальное пространство головного мозга, не связанное с черепно-мозговой травмой [1, 7]. Наиболее распространенной его причиной является разрыв интракраниальной аневризмы, что составляет до 80-85% от общего количества случаев нетравматического САК [1, 6, 12]. Менее часты другие причины, включая артерио-венозные мальформации, васкулиты с вовлечением центральной нервной системы [1, 12]. Еще реже в качестве причин САК устанавливаются опухоли головного мозга, диссекции мозговых артерий, нарушения свертывающей системы крови и другие [1]. Причину САК не удается установить примерно в 12-15% случаев. Средний возраст больных с нетравматическим САК отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами нарушений мозгового кровообращения, что обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни [1, 10, 11]. Госпитальная смертность при САК составляет от 27 до 44 % [3]. Среди выживших высока частота повторных САК [1, 3, 12]; у половины лиц, перенесших САК, сохраняются резидуальные нейро-психические нарушения и неудовлетворительное качество жизни [2, 7, 8]. Доля САК среди всех форм острого нарушения мозгового кровообращения составляет, по разным данным, от 2 до 5-10% [4, 7, 12]; в Российской Федерации – 3,4% (по сведениям Национальной Ассоциации по Борьбе с Инсультом) [1, 2].

Среди лиц, обращающихся за экстренной помощью по поводу головной боли, САК составляет около 1% [4, 7]. Следует отметить,

что недостаточная настороженность в интерпретации синдрома головной боли является причиной позднего установления диагноза САК в США примерно в 12% случаев [7].

Хотя доля САК среди всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения является наименьшей [1, 9], именно этот вариант отличается наиболее неблагоприятным прогнозом [10, 11]. Полагают, что примерно 12-15% больных с САК погибают еще до поступления в стационар и до выполнения нейровизуализационных исследований [12]. При отсутствии лечения смертность при САК в течение 6 месяцев достигает 60% [1, 2, 5]. Несмотря на использование современных адекватных методов диагностики и лечения (включая хирургическое или эндоваскулярную облитерацию аневризмы), госпитальная смертность составляет 27-44% [2, 7]. Среди выживших после САК не менее 30 % инвалидизируются, при этом постоянная зависимость от посторонней помощи требуется 8-20 % [1, 7, 11, 12]. Когнитивные дефекты различной степени выраженности персистируют примерно у 20 % больных; нередко они сочетаются с нарушениями настроения (тревожность, депрессия), слабостью, нарушениями сна.

Повышению риска разрыва интракраниальных аневризм способствуют такие факторы, как раса и этническая принадлежность (более предрасположены лица с черной кожей и латиноамериканцы), наличие артериальной гипертензии, курения, чрезмерного употребления алкоголя, использования симпатомиметиков [1, 3, 6, 10], а также ряд особенностей самой аневризмы (присутствие клинических проявлений – так называемые «симптомные» аневризмы, размер аневризмы более 7-10 мм, ее форма «с узким бутылочным горлышком», локализация в задней коммуникантной артерии или в вертебробазилярной системе) [5, 7, 8]. Относительно недавно были представлены данные о повышении риска разрыва интракраниальных аневризм при выраженных эмоциональных переживаниях и не было выявлено связи с беременностью, родами и послеродовым периодом [7, 10, 11, 12].

Таким образом, нетравматическое САК представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, что связано как с относителем молодым возрастом больных, так и с высокой частотой неблагоприятных исходов (включая смерть и инвалидизацию).

**Целью** настоящего исследования явилась оценка клинических и инструментальных особенностей у лиц с нетравматической САК.

## Материалы и методы исследования

Под проспективным наблюдением за период с 2011 по 2013 г. находились 143 больных с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы. Всем больным наряду с оценкой жалоб, данных анамнеза, сопутствующей патологии, объективного осмотра и детального исследования неврологического статуса выполняли общеклинические и биохимические анализы крови.

Исследование уровней сознания осуществлялось согласно шкале комы Глазго (ШКГ), в которой в баллах оцениваются три характеристики, включая открывание глаз, речевой контакт и двигательную активность; баллы далее суммируются. Максимальное количество баллов составляет 15, минимальное – 3 балла. Ясное сознание соответствует 15 баллам, умеренное оглушение – 13-14, глубокое оглушение – 11-12, сопор – 8-10 баллам, умеренная кома – 6-7, глубокая – 4-5 и терминальная кома – 3 баллам.

Для оценки степени тяжести больных с САК (а также для прогнозирования его течения и исхода) использовали систему Ханта-Хесс с выделением следующих градаций: 0 – наличие интракраниальной аневризмы без ее разрыва и без клинических проявлений (госпитальная смертность – 0%); 1 – отсутствие клинических проявлений, либо минимальная головная боль и небольшая ригидность затылочных мышц (госпитальная смертность – 1%); 2 – умеренная или тяжелая головная боль, ригидность затылочных мышц, отсутствие очагового неврологического дефицита, кроме нарушения функции глазодвигательных мышц – вовлечения III пары черепно-мозгового нервов (госпитальная смертность – 5%); 3 – спутанность сознания, умеренный неврологический дефицит (госпитальная смертность – 19%); 4 – глубокое оглушение, ступор, умеренный или тяжелый гемипарез, гемиплегия, ранняя децеребрационная ригидность, вегетативные нарушения (госпитальная смертность – 42%); 5 – кома, децеребрационная ригидность, внешний вид умирающего (госпитальная смертность – 77%). Также степень тяжести САК оценивали по шкале World Federation Neurologic Surgeonscale (WFNS) [9].

Мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ) выполнена 142 больным в течение 1-2 суток после госпитализации на аппарате HF-525 PLUS, «Econet Medical Systems Co, LTD» с целью оценки степени выраженности САК, а при наличии паренхиматозного компонента для установления локализации, объема внутримозговых кровоиз-

лияний, наличия и степени дислокационного синдрома.

Статистический анализ данных проводили с помощью стандартного пакета Microsoft Office Excel (2003-2007) с макрос-дополнением XLSTAT-Pro и пакета прикладных статистических программ Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). При статистической обработке в зависимости от характера распределения данных использовали параметрические или непараметрические методы, уровни  $p < 0,05$  считали значимыми.

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

Среди 143 больных с САК было 82 (57,3 %) мужчин и 61 (42,7 %) женщина. Молодой возраст (от 21 до 44 лет) был в 58 (40,6 %) случаях, средний возраст (от 45 до 59 лет) – в 85 (59,4 %) случаях, средний уровень возраста по общей группе больных с САК составил  $45,5 \pm 9,0$  лет. Длительность наблюдения за больными САК была от 1 до 62 дней, в среднем  $19,0 \pm 11,1$  дней.

По данным литературы частота САК у женщин примерно в 1,24-1,6 раз выше по сравнению с мужчинами, однако это преобладание начинает становиться заметным лишь начиная с 50-летнего возраста. Однако ряд авторов отмечает, что в возрасте до 40 лет имеется небольшое преобладание мужчин [10-12], что и показано в нашем исследовании. При анализе жалоб больных с САК установлено, что острая и очень сильная головная боль в дебюте клинических проявлений была отмечена в 89,5 % наблюдений; в 10,4 % ее возникновению предшествовал период умеренной головной боли. У 14,0 % больных возникновение головной боли было связано с физической и / или эмоциональной нагрузкой; у 2,8 % – с приемом алкоголя. Локальный характер головной боли отмечался в 65 (45,5 %) наблюдениях, в 53 (37,1 %) – она была диффузной, в остальных случаях четко определить характер боли не удалось. В 7,7 % случаев развитие первых клинических проявлений САК отмечено во время сна или сразу после пробуждения. В 46,2 % наблюдений на начальном этапе развития симптоматики отмечался кратковременный эпизод потери сознания. Судорожные проявления в дебюте имели место в 11,2 % случаев; тошнота и / или рвота – в 81,8 %; светобоязнь – в 22,4 %; нарушения речи – в 8,4 %; нарушения движения – в 28,7 %; нарушения чувствительности – в 9,8 %.

При сопоставлении проанализированных данных между лицами молодого и среднего возраста, не отмечено существенных раз-

личий в таких особенностях возникновения головной боли, как связь с нагрузкой, алкоголем, сном, а также в частоте эпизодов потери сознания и нарушений чувствительности (все  $p > 0,05$ ). В тоже время, лица молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста характеризовались существенно более высокой частотой периода умеренной головной боли, предшествующей эпизоду сильной боли (15,5 % против 6,7 %), светобоязни (25,9 % против 20,0 %), нарушений речи (10,3 % против 7,0 %), а также более низкой частотой судорожного синдрома (8,6 % против 12,9 %), тошноты и рвоты (77,5 % против 84,7 %), нарушений движения (22,4 % против 32,9 %), все  $p < 0,05$ .

Среди сопутствующих состояний у больных с САК артериальная гипертензия имела в 66 (46,2%) случаях, хроническая ишемическая болезнь сердца была представлена в 32 (22,4%), сахарный диабет – в 5 (3,5%) и курение – в 45 (31,5%) наблюдениях. Среди лиц среднего возраста в сравнении с молодыми больными отмечена существенно более высокая частота артериальной гипертензии (60,0 % против 34,8 %), а также хронической ишемической болезни сердца (31,8 % против 8,6 %), все  $p < 0,05$ .

На момент поступления в стационар у больных с САК средний уровень баллов ШКГ составил  $10,7 \pm 5,4$  балла, при этом по 15 баллов имели 13,3 % больных, по 13-14 баллов – 16,1 %, по 11-12 баллов – 28,7 %, по 8-10 баллов – 27,3 %, по 6-7 баллов – 9,1 %, по 4-5 баллов – 4,2 % и по 3 балла – 1,3 %. Группа больных молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста имела достоверно меньшие средние уровни баллов по ШКГ ( $9,8 \pm 3,1$  против  $11,7 \pm 4,8$ ), а также статистически значимо более высокую частоту случаев с низкими уровнями баллов ШКГ (10 и менее баллов – соответственно в 53,5 % и 34,2 % наблюдений), все  $p < 0,05$ . При оценке степени выраженности неврологического дефицита средний балл по шкале Ханта-Хесс составил  $3,02 \pm 0,81$ ; по 1 баллу отмечено в 21,7 % случаев, по 2 балла – в 16,1 %, по 3 балла – в 27,3 %, по 4 балла – в 16,8 %, по  $\geq 5$  баллов – в 18,1 % случаев. Степень неврологического дефицита среди лиц молодого возраста была статистически значимо более выраженной, чем у лиц среднего возраста (средние уровни баллов по этой шкале, соответственно,  $3,43 \pm 0,62$  против  $2,74 \pm 0,70$ ; 4 и более баллов – соответственно у 50,0 и 24,7%, все  $p < 0,05$ ).

Степень тяжести САК по шкале World Federation Neurologic Surgeonscale (WFNS) [9] в целом составила  $3,59 \pm 0,7$  баллов; по 1 бал-

лу было в 9,8 % наблюдений, по 2 балла – в 8,4 %, по 3 балла – в 9,1 %, по 4 балла – в 58,0 % и по 5 баллов – в 14,7 % наблюдений. Средний уровень баллов по шкале WFNS оказался существенно выше у лиц молодого возраста ( $3,87 \pm 0,54$ ) в сравнении с больными среднего возраста ( $3,41 \pm 0,52$ ); у них также выше была доля лиц, имевших по 5 баллов по этой шкале (20,6 против 10,6%), все  $p < 0,05$ .

Менингеальный синдром был представлен у 127 (88,8%) больных, бульбарный синдром – у 9 (6,3%) больных. Четкой связи этих неврологических особенностей с возрастом и полом лиц с САК нами не отмечено.

В основе диагностики САК лежат методы нейровизуализации. МСКТ головного мозга, выполнявшаяся у 142 больных с САК (в 1 случае это исследование не было проведено из-за смерти больного), в т.ч. во многих наблюдениях в динамике, обеспечивала получение значительного объема информации об особенностях САК и его осложнений. Среди них в 23,9% наблюдений имелось неосложненное субарахноидальное кровоизлияние, в 35,9% кровоизлияние было субарахноидально-паренхиматозным, в 18,3% – субарахноидально-вентрикулярным, в 14,1% – субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярным и в 7,8% – имели место оболочечные гематомы. Отмеченные в настоящей работе частоты паренхиматозного распространения САК, а также его вентрикулярного компонента соответствуют приводимым другими авторами [4, 7].

В группе лиц молодого возраста существенно реже, чем среди лиц среднего возраста, имели место субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния (13,8 % против 51,2 %), но достоверно чаще – субарахноидально-вентрикулярные (31,0 % против 9,5 %), а также субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные (20,7 % против 9,5 %), различия в распределении форм САК между возрастными группами оказались статистически значимыми ( $\chi^2=13,2$ ;  $p < 0,05$ ).

По массивности САК, устанавливаемой на основании шкалы Фишера, в 73,2% наблюдений имел место IV тип (массивное САК); существенно реже выявлялись II (16,2%) и III (10,6%) типы. Установлено наличие статистически достоверной связи между массивностью САК и наличием артериальной гипертензии, светобоязни в дебюте клинических проявлений САК, уровнями баллов по ШКТ и размером артериальной аневризмы (АА). Доля лиц с типом IV по шкале Фишера была статистически значимо выше среди лиц с

артериальной гипертонией в сравнении с больными без таковой ( $\chi^2=9,7$ ;  $p < 0,05$ ); при наличии светобоязни в сравнении с ее отсутствием ( $\chi^2=8,5$ ;  $p < 0,05$ ); при низких уровнях баллов ШКТ в сравнении с высокими ( $\chi^2=15,9$ ;  $p < 0,01$ ); при размерах АА 10 мм и более в сравнении с меньшим размером АА ( $\chi^2=12,6$ ;  $p < 0,01$ ).

Внутримозговые гематомы выявлены у 78 (54,9%) больных: у 32 они имели объем  $\leq 30$  мл (I тип), у 30 – объем 31-50 мл (II тип) и у 16 – объем  $> 50$  мл (III тип). II тип внутримозговой гематомы чаще имел место у лиц среднего возраста в сравнении с молодыми.

Развитие дислокационного синдрома имело место в 29 (20,4 %) наблюдениях, в 18 (12,7 %) – он был умеренным и в 11 (7,7 %) – выраженным. Гидроцефалия отмечалась в 36 (25,4 %) случаях, рецидив САК – в 42 (29,6 %), развитие отсроченной церебральной ишемии – в 40 (28,2 %), смерть – в 38 (26,8 %). Различий в частоте и особенностях дислокационного синдрома между группами больных молодого и среднего возраста выявлено не было. У лиц среднего возраста по сравнению с больными молодого возраста выше оказалась частота развития гидроцефалии (33,3 % против 13,8 %,  $p < 0,05$ ). В то же время, среди лиц молодого возраста выше, чем у больных среднего возраста, была частота повторного САК (36,2% против 25,0%), отсроченной церебральной ишемии (41,3% против 19,0%) и смерти (31,0% против 23,8%), все  $p < 0,05$ .

Повторные эпизоды САК были отмечены у 42 (29,6%) больных. Развитие повторного САК не показало связи с полом больных, уровнями гемоглобина, креатинина, глюкозы, общего холестерина, состава цереброспинальной жидкости, локализацией АА (все  $p > 0,05$ ). Вместе с тем, отмечены статистически значимые связи между рецидивом САК, с одной стороны, и возрастом больных, наличием у них артериальной гипертонии, курением, уровнем калия сыворотки крови, величинами баллов по ШКТ, размером АА, массивностью САК (определяемой по шкале Фишера), с другой стороны. Так, рецидивы САК чаще регистрировались среди больных молодого возраста по сравнению со средним ( $\chi^2=9,1$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц, имевших артериальную гипертонию по сравнению с больными без таковой ( $\chi^2=10,5$ ;  $p < 0,05$ ); у курящих по сравнению с некурящими ( $\chi^2=12,6$ ;  $p < 0,01$ ); при уровнях калия сыворотки крови  $\leq 4,5$  ммоль/л по сравнению с более высокими его концентрациями ( $\chi^2=9,9$ ;  $p < 0,05$ ); при низких величинах баллов ШКТ по сравнению с более высокими ( $\chi^2=8,7$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц с размером АА  $\geq 10$  мм по сравнению с теми, кто имел

АА меньшего размера ( $\chi^2=12,9$ ;  $p<0,01$ ); при наличии IV типа САК по шкале Фишера по сравнению с II и III типами ( $\chi^2=11,8$ ;  $p<0,01$ ).

### Выводы

1. У больных молодого и среднего возраста с САК установлено, что судорожный синдром и двигательные нарушения чаще встречались у лиц среднего возраста, а более тяжелое течение САК (по шкале ком Глазго, шкале Ханта-Хесса и шкале WFNS) было отмечено у лиц молодого возраста.

2. Среди лиц молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста реже регистрировались субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния, но чаще – субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные.

3. По массивности САК, устанавливаемой на основании шкалы Фишера, в 73,2% наблюдений имел место IV тип (массивное САК); существенно реже выявлялись II (16,2%) и III (10,6%) типы.

4. Внутримозговые гематомы выявлены в 54,9 % случаев чаще встречались I и II типы, реже – III тип.

5. Развитие дислокационного синдрома отмечено в 20,4% случаев, гидроцефалии – в 25,4%, рецидива САК – в 29,6%

### Литература

1. Адильбеков Е.Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния / Е.Б. Адильбеков, З.Б. Ахметжанова, А.Б. Калиев // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2017. – №1 (46). – С. 40-47.

2. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга [Электронный ресурс] / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов [и др.] // 2012. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi.pdf>.

3. Brown R.D. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening / R.D. Brown, J.P. Broderick // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13. – P. 393-404.

4. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment / J. Vivancos, F. Gilo, R. Frutos [et al.] // *Neurología*. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P.353-370.

5. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm / M.J. Rowland, G. Hadjipavlou, M. Kelly [et al.] // *Br. J. Anaesth*. – 2012. – Vol. 109. – P. 315-329.

6. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreas-

ing smoking rates / Korja M., Lehto H., Juvela S., Kaprio J. // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – P. 1118-1123.

7. Lawton M.T. Subarachnoid hemorrhage / M.T. Lawton, G. E. Vate // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol.377. – P.257-266.

8. Marcolini E. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage / E. Marcolini, J. Hine // *West J. Emerg. Med.* – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 203-211.

9. Modified World Federation of Neurosurgical Societies Subarachnoid Hemorrhage grading system / H. Sano, J. Inamasu, Y. Kato [et al.] // *Surgic. Neurol. Internat.: Neurovascular*. – 2016. – Vol. 7 (Suppl 18). – P. S502-S503/

10. Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Chotai, S.-Y. Ahn, H.-J. Moon [et al.] // *Neurol. Med. Chir.* – 2013. – Vol. 53. – P.157-162.

11. Predictors of poor quality of life 1 year after subarachnoid hemorrhage / Z. Taufique, T. May, E. Meyers [et al.] // *Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 78. – P. 256-264.

12. Rincon F. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States / F. Rincon, R.H. Rossenwasser, A. Dumont // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 73. – P. 217-222.

## Резюме

**Реброва С.А.** Клинико-инструментальные особенности больных молодого и среднего возраста с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва нетравматической аневризмы.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинических и инструментальных особенностей у лиц молодого и среднего возраста с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Под наблюдением находились 143 больных с САК вследствие разрыва артериальной аневризмы. Всем больным наряду с оценкой жалоб, данных анамнеза, сопутствующей патологии, объективного осмотра и детального исследования неврологического статуса выполняли исследование уровней сознания согласно шкале комы Глазго, для оценки степени тяжести больных, а также для прогнозирования течения и исхода САК использовали систему Ханта-Хесс. 142 пациентам выполнена в течение 1-2 суток мультиспиральная компьютерная томография. У больных молодого и среднего возраста с САК установлено, что судорожный синдром и двигательные нарушения чаще встречались у лиц среднего возраста, а более тяжелое течение САК (по шкале ком Глазго, шкале Ханта-Хесса и шкале WFNS) было отмечено у лиц молодого возраста. Среди лиц молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста реже регистрировались субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния, но чаще – субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные. По массивности

САК, устанавливаемой на основании шкалы Фишера, в 73,2% наблюдений имел место IV тип (массивное САК). Внутримозговые гематомы выявлены в 54,9 % случаев, дислокационный синдром отмечен в 20,4%, гидроцефалия – в 25,4% случаях. В 29,6% отмечен рецидив САК

*Ключевые слова:* субарахноидальное кровоизлияние, молодой и средний возраст, клинико-инструментальные особенности.

### Summary

**Rebrova S.A.** *Clinical and instrumental features of young and middle-aged patients with subarachnoidal hemorrhage due to rupture of non-traumatic aneurism.*

The aim of this study was to assess the clinical and instrumental features in young and middle-aged people with nontraumatic subarachnoid hemorrhage (SAH). The study included 143 patients with SAH due to rupture of an arterial aneurysm. Along with the assessment of complaints, history data, comorbidities, physical examination and detailed study of the neurological status, all patients underwent a study of consciousness levels according to the Glasgow coma scale, to assess the severity of patients, as well as to predict the course and outcome of SAH, the Hanta-Hess system was used. 142 patients underwent computed tomography within 1-2 days. In young and middle-aged patients with SAH, it was found that convulsive syndrome and movement disorders were more common in middle-aged people, and a more severe course of SAH (according to the Glasgow coma scale, Hunt-Hess scale and WFNS scale) was noted in young people. Among young people in comparison with middle-aged people, subarachnoid-parenchymal hemorrhages were less frequently recorded, but more often - subarachnoid-ventricular and subarachnoid-parenchymal-ventricular. According to the massiveness of the SAH, established on the basis of the Fisher scale, in 73.2% of observations there was type IV (massive SAH). Intracerebral hematomas were detected in 54.9% of cases, dislocation syndrome was noted in 20.4%, hydrocephalus – in 25.4% of cases. SAH relapse was noted in 29.6%

*Key words:* subarachnoid hemorrhage, young and middle age, clinical and instrumental features.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Т.В. Мироненко*

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СОЧЕТАНИЯ МИННО-ВЗРЫВНОЙ  
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И БАРОАКУСТИЧЕСКОЙ  
ТРАВМЫ СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРА****В.В. Синявский**

ГУ «БОЛЬНИЦА МВД ЛНР»

**Введение**

В условиях локальных военных конфликтов большое значение приобретают минно-взрывные травмы (МВТ). Доля МВТ в современных войнах выросла до 30–45%, а террор мирного населения в наши дни фактически на 100 % «минно-взрывной» [4, 11, 15]. По данным различных авторов, 60-70% всех МВТ сопровождаются черепно-мозговой травмой (ЧМТ), 70-75% случаев МВТ у военнослужащих сопровождаются повреждением органов слуха и до 50% из них эти повреждения своевременно не диагностируются [7, 10]. Кроме того, сочетание черепно-мозговой травмы и повреждения органа слуха имеет определённые дифференциально-диагностические трудности, наличие сопутствующих травматических повреждений других органов отдаляет оказание своевременной неврологической и оториноларингологической помощи. Это приводит к необратимым патологическим процессам в центральных и периферических отделах слухового анализатора, развитию посттравматической сенсоневральной тугоухости, формированию психопатологического синдрома, снижению эффективности проводимой терапии и увеличению сроков нетрудоспособности, а также увеличению вероятности осложнений ЧМТ и развитию стойкой утраты трудоспособности. Имеет место также гипердиагностика ЧМТ при МВТ, сопровождающихся изолированным повреждением органа слуха. Таким образом, проблема сочетания черепно-мозговой травмы с повреждением слухового анализатора при МВТ является актуальным вопросом медицинской службы во время боевых действий и имеет большое социальное и экономическое значение.

**Взрывная травма** - это многофакторное поражение, возникающее вследствие сочетанного воздействия на человека различных

факторов взрыва, вызывающих тяжёлые повреждения в области непосредственного воздействия и во всём организме.

При взрыве на организм человека действуют следующие поражающие факторы:

1. ударное действие взрывной волны;
2. резкое колебание атмосферного давления (баротравма);
3. действие звуковых волн – инфразвуковых колебаний и мощного импульсного шума (акутравма);
4. ушибы тела при отбрасывании и ударе о почву и твердые предметы;
5. воздействие газопламенной струи;
6. ранения органов и систем осколками и вторичными ранящими снарядами;
7. токсическое действие (взрывные газы, частицы взрывчатых веществ и копоть взрыва, состоящая, в основном, из углерода).

Характер и объем повреждений при МВТ зависят от мощности снаряда, направления ударной волны, от расстояния и положения тела пострадавшего в момент взрыва и степени защищённости. Далеко не всегда на человека воздействуют одновременно все поражающие факторы взрыва [12, 14]. И поэтому не всегда при МВТ есть контузия головного мозга, т.е. черепно-мозговая травма.

В этой связи целесообразно остановиться на таких понятиях как «контузия головного мозга», «баротравма» и «аккутравма».

Термин **«контузия»** головного мозга при МВТ включает в себя клинику сотрясения или ушиба головного мозга разной степени тяжести, т.е. подразумевается наличие ЧМТ. Характерным признаком контузии головного мозга является потеря сознания или в лёгких случаях состояние оглушения, возможна ретроградная или антероградная амнезия, общемозговая симптоматика (головная боль, головокружение, тошнота, рвота), симптомы раздражения сосудисто-оболочечных рецепторов (боль в глазах и усиление головной боли при взгляде в стороны, на свет). При сотрясении головного мозга может наблюдаться преходящая рассеянная микросимптоматика, которая обычно проходит в течение трёх суток [6]. Наличие только нистагма не может восприниматься, как симптом ЧМТ, т.к. нистагм – это полиэтиологический симптом.

Для ушиба головного мозга I степени характерны более выраженная общемозговая симптоматика и наличие очаговой симптоматики повреждения головного мозга. ЧМТ при МВТ может являться следстви-

ем воздействия взрывной волны, результатом тяжёлой баротравмы [3] или результатом падений и ударов головой после взрыва.

МВТ часто сопровождаются **баротравмой уха** – повреждением среднего уха в результате резкой разницы уровней давления между внешней и внутренней сторонами барабанной перепонки. Симптомами баротравмы могут быть: головокружение, чувство заложенности, боль в ухе, снижение слуха или его потеря, кровотечение из носа и/или уха.

**Острая акустическая травма** – поражение внутреннего уха, вызванное воздействием громкого звука (обычно выше 120 дБ). Основные симптомы острой акустической травмы: боль и звон или писк в ушах. При МВТ чаще возникает совмещённая акустическая и баротравма (бароакустическая). Однако возможно изолированное воздействие звуковой волны и, соответственно, изолированная акустическая травма.

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения минно-взрывных травм, сопровождающихся лёгкими ЧМТ и бароакустическими травмами органов слуха в период боевых действий в Луганской области (2014-2015 гг.).

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

Были обследованы и пролечены 36 человек с минно-взрывными травмами, которые сопровождались лёгкой ЧМТ (ЛЧМТ) – сотрясением или ушибом головного мозга первой степени и/или бароакустическими травмами. Среди пострадавших были 35 мужчин и 1 женщина. Возраст пациентов был от 25 до 40 лет (средний возраст составил  $33 \pm 7,6$  лет).

Всем пострадавшим было проведено неврологическое клинико-диагностическое обследование, осмотр ЛОР-врача, офтальмолога, психиатра, по показаниям – обследование сурдолога с проведением аудиографии, хирурга, МРТ головного мозга, ЭЭГ, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов.

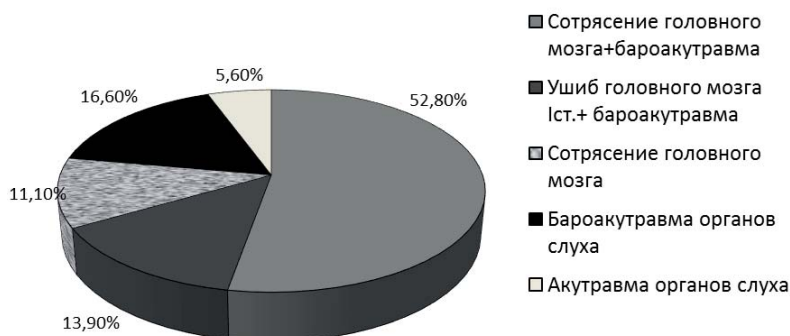
#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Обследование пациентов, поступивших в неврологическое отделение с МВТ показало, что не все пострадавшие имели ЧМТ. Структура МВТ отражена в таблице 1 и на рисунке 1.

Как видно из таблицы 1, основной удельный вес пролеченных нами пациентов при МВТ занимает сочетание ЧМТ и бароакустического поражения органов слуха (66,7%). Однако немалую долю занимают и пациенты с изолированной контузионной травмой органов слуха (22,2%). Семь пострадавших (19,4%) имели также осколочные повреждения конечностей, что утяжеляло их общее состояние и увеличило срок нетрудоспособности.

**Структура пострадавших по видам травматического взрывного поражения**

| Вид МВТ         | Сотрясение головного мозга+баро- акутравма | Ушиб головного мозга I ст. + бароакутравма | Сотрясение головного мозга | Бароакутравма органов слуха | Акутравма органов слуха | Всего |
|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------|
| Количество      | 19                                         | 5                                          | 4                          | 6                           | 2                       | 36    |
| Удельный вес, % | 52,8                                       | 13,9                                       | 11,1                       | 16,6                        | 5,6                     | 100   |



**Рисунок 1.** Структура пострадавших по видам травматического взрывного поражения.

Основными жалобами пациентов были: головная боль (88,9%), головокружение (83,3%), тошнота (77,8%), однократная или повторная рвота (41,7%), снижение слуха (41,7%), дискомфорт в ушах, боль, шум (88,9%), боль в глазах (66,7%). У одного пациента полностью отсутствовала речь (у пациента был ушиб левой лобно-височной области головного мозга I ст. и бароакустическая травма), один пациент заикался.

В неврологическом статусе превалировала рассеянная микросимптоматика (80,6% случаев) в виде поражения черепных нервов (ослабление конвергенции, нечёткость зрения, недостаточность отводящих нервов, нистагм), при ушибах мозга наблюдалась пирамидная недостаточность в виде анизорефлексии, гемигипесте-

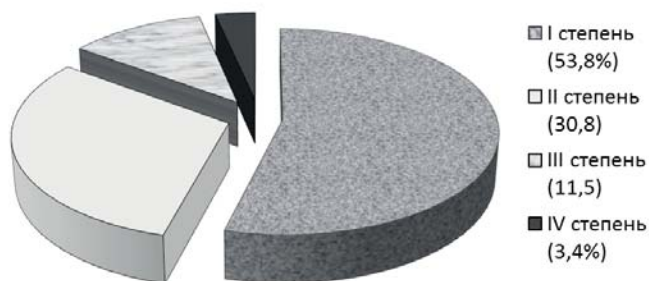
зии, недостаточность функции лицевого и подъязычного нервов по центральному типу, в двух случаях (при ушибах головного мозга) - лёгкий гемипарез, частыми были симптомы орального автоматизма. У многих пациентов был тремор рук, век, языка, оживление сухожильных рефлексов по функциональному типу, у одного пациента - тикоидный гиперкинез. В 91,6% наблюдалась вегетативная недостаточность (неустойчивость АД, сердцебиение, повышенная потливость, парестезии, зябкость, приливы к голове, сонливость днём), что обусловлено, по нашему мнению, дезинтеграцией подкорково-стволовых связей. Кроме того, одним из компонентов МВТ является ликворо-динамический удар, в результате которого церебро-спинальная жидкость воспринимает кинетическую энергию взрывной волны и сама может травмировать ядра и проводящие пути вокруг желудочков и вызывать рефлекторные гемо- и ликвородинамические нарушения [8, 13]. Вероятно, этим механизмом можно объяснить наличие головной боли у большинства наших пациентов.

При психиатрическом обследовании, у пострадавших были выявлены конверсионные нарушения, астено-невротические и депрессивные нарушения в 55,6% случаев. Невротические нарушения были обусловлены глубоким эмоциональным стрессом, связанным как с обстоятельствами самой травмы, так и с возникшими в результате нарушениями функций (в том числе, слуха). В 80,6% случаев было установлено снижение когнитивных функций. У наших пациентов с минно-взрывной ЧМТ и повреждением слухового анализатора имелись значительные нарушения вестибулярной функции (91,7%), что можно объяснить тем, что при МВТ, сопровождающейся сочетанием ЧМТ и бароакустической травмы органа слуха, возникают изменения, как в лабиринте, так и структурах головного мозга, что вызывает появление кохлеарных и вестибулярных нарушений на периферическом и на центральном уровнях [9].

В 72,2% случаев наших наблюдений имела место сенсоневральная тугоухость:

- I степени - 14 человек;
- II степени - 8 человек;
- III степени - 3 человека;
- IV степени - 1 человек.

Структура сенсоневральной тугоухости у наших пациентов представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Структура сенсоневральной тугоухости по степеням

Нарушения функции слухового анализатора при МВТ обусловлены деструктивными и реактивными морфологическими изменениями в наружном и среднем ухе, рецепторах Кортиева органа, периферических отростках биполярных клеток спирального ганглия, в сосудистой полоске внутреннего уха (капиллярах, миелиновых волокнах, эпителиальных клетках), а также развитием отёка, тигролиза, нейрофагии и хроматолиза в структурных элементах звукопроводящих путей продолговатого мозга, подкорковых структур и коры головного мозга [3, 5]. Эти изменения сопровождаются снижением биосинтеза, интенсивности окислительного фосфорилирования, уменьшением выработки АТФ, белков цитоплазмы, нарушением тканевого дыхания [2].

Минно-взрывное повреждение слуховой системы с тугоухостью III-IV степени во всех случаях сопровождалось изменением неврологического статуса (выраженные аксиальные рефлексy, кистевые рефлексy, анизорефлексия, анизокория, ослабление акта конвергенции, нистагм), изменением ЭЭГ (появление патологических форм биоэлектрической активности в виде генерализованных вспышек дельта- и тета-активности билатерального характера, межполушарной асимметрии ЭЭГ-потенциалов), характерными для ЛЧМТ [1]. По-видимому, бароакустическая травма, как интенсивный механический стимул, вызывает в структурах головного мозга через звуковоспринимающие пути зону «молекулярно-го сотрясения» мозговой ткани [3].

У 4-х пострадавших (11,1%) была ЛЧМТ (сотрясение головного мозга) без признаков баро- или акутравмы органов слуха. У 6 па-

циентов (16,7%) имелась бароакустическая травма слухового анализатора без ЧМТ, у 2-х пострадавших (5,6%) - изолированная акустическая травма органа слуха, которая сопровождалась болевыми ощущениями в области уха и звоном, без нарушения слуха.

На ЭЭГ пострадавших с сочетанием ЧМТ и поражением слуховой системы (I группа) наблюдалось резкое угнетение биоэлектрической активности с депрессией всех её ритмов по всей конвекситальной поверхности (41,7% случаев) и резкое снижение реактивности на фотостимуляцию, которое свидетельствует о нарушении процессов активации коры головного мозга. В 30,6% случаев наблюдалась десинхронизированная активность. В 55,6% случаев регистрировались изменения, говорящие о дисфункции стволовых структур. У части больных возникали генерализованные вспышки дельта- и тета-активности билатеральной локализации с нерезкой межполушарной асимметрией, амплитудой более 150 мкВ (29%). В 13,9% наблюдений регистрировалась локальная патологическая активность (пароксизмальная активность, «острые» волны, комплексы «пик-медленная волна», вспышки дельта-и тета-волн). У пострадавших с изолированным поражением органов слуха (II группа) чаще регистрировались фокальные изменения ирритативного характера, медленные волны, преимущественно в височных отделах мозга (62,5%).

При МРТ головного мозга у пострадавших I группы визуализировались следующие изменения: внутренняя гидроцефалия – 13,9%, наружная гидроцефалия – 16,7%, смешанная гидроцефалия – 11,1%, очаги пониженной плотности в корково-подкорковой локализации – 8,3%, стволовой локализации – 5,6%. У пострадавших II группы находили признаки наружной гидроцефалии (37,5%), в остальных случаях МРТ была без изменений.

При дуплексном сканировании экстракраниальных и интракраниальных сосудов у пациентов обеих групп регистрировалась асимметрия линейной скорости кровотока (ЛСК) в магистральных интракраниальных сосудах, ангиодистония, склонность к вазоспазму в 58,3%, у пациентов I группы наблюдалось затруднение венозного кровотока по вене Розенталя в 66,6%, увеличение пульсационного индекса в интракраниальных сосудах при менее выраженных изменениях в экстракраниальных сосудах в 33,3%.

На глазном дне у пациентов обеих групп имел место спазм артерий (22,2%), в то время, как у пациентов с сочетанным поражением

головного мозга и органов слуха наблюдались также полнокровие вен (13,8%) и перипапиллярный отёк (8,3%).

### Выводы

1. Сочетание лёгкой черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы органов слуха является довольно частой патологией при МВТ. В этой связи, необходим совместный осмотр и лечение таких больных неврологом и оториноларингологом.

2. Отличительной особенностью МВТ является наличие не только костного, но и воздушного пути травмирующего воздействия, приводящего к дополнительной контузии лабиринта и более выраженному проявлению слуховых и вестибулярных нарушений.

3. Не все МВТ при наличии вестибулярных и вегетативных расстройств сопровождаются ЧМТ. Эта симптоматика может быть обусловлена изолированным поражением (бароакустической травмой) органов слуха.

4. Минно-взрывное повреждение слуховой системы с тугоухостью III-IV степени всегда сопровождается поражением головного мозга (ЧМТ).

5. При МВТ, сопровождающейся ЛЧМТ и бароакустической травмой органов слуха, имеют место сильный психо-эмоциональный стресс, снижение интегративных и когнитивных функций ЦНС, нарушение микроциркуляции и энергетического обмена в головном мозге и слуховом анализаторе, нарушение биоэлектрической активности головного мозга, изменение ликвородинамики. Для успешного лечения и профилактики посттравматических осложнений необходимо комплексное воздействие на все звенья патогенеза МВТ.

### Литература

1. Бальберт, А.А. Клинические, нейровизуализационные и патогенетические аспекты отдаленных последствий современной боевой легкой черепно-мозговой травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11: защищена 19.10.10 / Бальберт Александр Анатольевич; Уральская государственная медицинская академия. – Екатеринбург, 2010. – 22 с.

2. Боговазова, Л.Р. Состояние неспецифических систем мозга при последствиях легкой церебральной контузии / Л.Р. Боговазова, Р.В. Синягин, Ю.Ф. Кузнецов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. Т. 7. № 3. – С. 63-64.

3. Глазников Л.А. Минно-взрывная травма слуховой системы: автореферат дис....д.мед.н.: 14.00.04 / Глазников Лев Александрович; Военно-мед. Акад.. – Санкт-Петербург, 1996. – 43 с.

4. Жидков С.А. С.Н. Военно-полевая хирургия: пособие для студентов ВУЗов. / Жидков С.А., Шнитко С.Н. – Гродно: ГрГМУ, 2001. – С.177-190.
5. Егоров В.И. Диагностика и лечение боевых повреждений уха / Егоров В.И., Козаренко А.В. // Альманах клинической медицины. – 2016. - №44(7). – С.841-849.
6. Лёгкая черепно-мозговая травма: клинические рекомендации / А.А. Потапов, Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук [и др.] – М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2016. – 23 с.
7. Особенности черепно-мозговой травмы при минно-взрывном травматизме (обзорная статья) / Бахадова Э.М., Карпов С.М., Агапуни А.Э. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. - №12. – С.72-75.
8. Отдалённые последствия минно-взрывной травмы на нейрофизиологическое состояние головного мозга / Бахадова Э.М., Карпов С.М., Агапуни А.Э. [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. - №2. – С.28-33.
9. Полякова Елена Павловна. Состояние слухового и вестибулярного анализаторов у больных с травмами головы - волновой и механической природы: диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 / Полякова Елена Павловна; - Москва, 2006.- 145 с.
10. Саввин Ю.Н. Организация оказания хирургической помощи при минно-взрывных повреждениях в чрезвычайных ситуациях: учебное пособие для врачей // Саввин Ю.Н., Кудрявцев Б.П. - М.: ВЦМК «Защита», 2016. – 36 с.
11. Федорковский С.А. Клинические особенности минно-взрывной травмы с повреждением головного мозга. / Федорковский С.А., Мироненко Т.В., Манацкова М.Ю. // Смоленский медицинский альманах. – 2016. - № 1. - С.264-267.
12. Blast mines: physics, injury mechanisms and vehicle protection / A. Ramasamy, A. M. Hill, A. E. Hepper [et all.] // J. R. Army Med. Corps. – 2009. - №155(4). – P. 258-64.
13. Correlates of posttraumatic epilepsy 35 years following combat brain injury / V. Raymont, A.M. Salazar, R. Lipsky et al. // Neurology. – 2010. – № 75. P. 224–229.
14. Trimble K. Anti-Personnel Mine Injury: mechanism and medical management / K. Trimble, J. Clasper // J. R. Army Med. Corps. - 2001. - №147. – P. 73-79.
15. Mine Blast Injuries - Our Experience / M.M. Harjai, D.C. Agarwal, P. Dave [et all.] // Med.J. Armed Forces India. – 2011. - № 61(2). – P. 143-147.

### Резюме

**Синяевский В.В.** Клинико-диагностические особенности сочетания минно-взрывной черепно-мозговой травмы и бароакустической травмы слухового анализатора.

Цель исследования: выявить особенности клинического течения минно-взрывных травм, сопровождающихся лёгкими ЧМТ и бароакустическими травмами органов слуха. Обследованы 36 человек с минно-взрывными травмами,

которые сопровождались лёгкой ЧМТ и/или бароакутравмами. Всем пострадавшим было проведено неврологическое клинико-диагностическое обследование, осмотр ЛОР-врача, офтальмолога, психиатра, по показаниям – обследование сурдолога с проведением аудиографии, МРТ головного мозга, ЭЭГ, дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов. Определены особенности клиники и нейрофизиологические характеристики пациентов с ЛЧМТ и бароакустическим поражением органов слуха при МВТ. Наличие не только костного, но и воздушного пути травмирующего воздействия при МВТ, приводит к дополнительной контузии лабиринта и более выраженному проявлению слуховых и вестибулярных нарушений. Не все МВТ при наличии вестибулярных и вегетативных расстройств сопровождаются ЧМТ. Эта симптоматика может быть обусловлена изолированным поражением (бароакустической травмой) органов слуха. Минно-взрывное повреждение слуховой системы с тугоухостью III–IV степени всегда сопровождается поражением головного мозга (ЧМТ). Для своевременной диагностики и профилактики последствий МВТ необходим совместный осмотр и лечение таких больных неврологом и оториноларингологом.

**Ключевые слова:** минно-взрывная травма, черепно-мозговая травма, баротравма, акустическая травма.

### Summary

**Sinyavskiy V.V.** *Clinical and diagnostic features of the combination of mine-explosive traumatic brain injury and baroacoustic trauma of the auditory analyzer.*

Purpose of the study: to reveal the features of the clinical course of mine-explosive injuries accompanied by mild TBI and baro-acoustic trauma of the hearing organs. During the study, 36 people were examined with mine-explosive injuries, which were accompanied by mild TBI and / or baroacut trauma. All the victims underwent a neurological clinical and diagnostic examination, examination by an otorhinolaryngologist, ophthalmologist, psychiatrist, and, if indicated, an examination by an audiologist with audiography, MRI of the brain, EEG and duplex scanning of extra- and intracranial vessels. As a result of the study, the clinical features and neurophysiological characteristics of patients with TBI and baroacoustic damage to the hearing organs in MT (mine trauma) were determined. The presence of not only the bone, but also the airway of traumatic effects in MT leads to additional contusion of the labyrinth and a more pronounced manifestation of auditory and vestibular disorders. Not all MT in the presence of vestibular and autonomic disorders are accompanied by TBI. This symptomatology may be due to an isolated lesion (baroacoustic trauma) of the hearing organs. Mine-explosive damage to the auditory system with grade III – IV hearing loss is always accompanied by brain damage (TBI). For the timely diagnosis and prevention of the consequences of MT, a joint examination and treatment of such patients by a neurologist and an otorhinolaryngologist is necessary.

**Key words:** mine-explosive injury, traumatic brain injury, barotrauma, acoustic trauma.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Т.В. Мироненко*

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЖЕЛЕЗА  
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

**Е.В. Сони́на, Е.Б. Бре́жнева, О.Г. Чуменко, Д.Н. Сонин**  
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

**Актуальность**

Старение населения - закономерная органическая адаптация, способствующая развитию возрастных патологических состояний, приводящих к сокращению продолжительности жизни. У данного контингента пациентов сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности, а заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по данным Фрамингемского исследования увеличивается с возрастом [9,12]. В настоящее время в общей популяции населения количество лиц в возрасте от 60 до 90 лет значительно возросло, т.е. это пациенты пожилого и старческого возраста. Так, ХСН ежегодно развивается у 1-4% больных в возрасте старше 60 лет и возрастает до 10-12% у лиц старше 75 лет. В зависимости от тяжести ХСН по NYHA, возраста, пола, сопутствующей патологии пациентов увеличивается распространённость анемического синдрома [1,4,7]. Анемия усиливает симптомы ХСН, ухудшает качество жизни, что приводит к увеличению числа госпитализаций и способствует повышению риска летальных исходов у данного контингента. Нужно отметить, что ведущими причинами развития анемии при ХСН у пациентов пожилого возраста остаются: сахарный диабет, дисфункция почек, нефропатия, которая может развиваться на фоне длительного приема лекарственных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретиков, антагонистов альдостерона и др), хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая диагностируется у 42% больных, поступающих в стационар по поводу декомпенсации ХСН [3,7]. Разнообразие причин развития анемии очевидно, но учитывая категорию пациентов можно выделить основные механизмы: железоперераспределительный, т.е. анемия хронического заболевания; нарушение и недостаток выработки эритропоэтина; недостаток потребления железа; гемодиллюция; железо-

дефицит в результате хронической терапии лекарственными препаратами. Чаще всего при ХСН основной причиной развития анемического синдрома является анемия хронического заболевания, при этом происходит снижение концентрации сывороточного железа, нарушение железосвязывающей способности сыворотки крови и повышение концентрации сывороточного ферритина [10,11]. Недостаточный уровень и низкая активность эритропоэтина при повышении С-реактивного белка у больных ХСН уменьшает активность эритропоэтина, нарушает поступление железа в костный мозг, что приводит к снижению уровня гемоглобина [2,5,14]. Этот механизм усиливается у пациентов в сочетании с ХПН, которая развивается в результате почечной вазоконстрикции и ишемии и повышает активность прогрессирования ХСН. Таким образом, анемия при ХСН может развиваться из-за многих факторов и причин, что определяет тактику лечения данного контингента пациентов [6,8,13]. Применение активного вещества препарата Мальтофер® сходно со структурой ядра белка ферритина - физиологического депо железа. Оно стабильно и, в физиологических условиях не выделяет большого количества ионов. Входящее в состав комплекса железа (III) гидроксид полимальтозат активно всасывается в кишечнике.

**Цель работы:** оценить динамику клиническо-лабораторных показателей анемии у больных ХСН пожилого возраста при применении препарата железа.

#### Материалы и методы исследования

В кардиологическом отделении №1 ГУ ЛНР «ЛГКБ№7» было обследовано 34 больных (16 мужчин и 18 женщин) с ХСН и анемией. Была использована функциональная классификация ХСН по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца NYHA, анемия была установлена по данным лабораторных показателей крови. Возраст от 60 до 87 лет. В клинической картине у 34% больных анемический синдром, который проявлялся эмоциональной лабильностью, слабостью, быстрой утомляемостью в течение дня, сонливостью, головной болью, головокружением, сердцебиением, одышкой, снижением толерантности к физической нагрузке. Сидеропенический синдром был выявлен у 66% пациентов. Клинически это проявлялось: изменением вкуса у 43%, запаха – у 22%, субфебрильная температура – у 4%. Объективно: бледность кожных покровов, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, у 12% - склонность к гипотонии, тахикардия – у 34%, экстрасистолия – у 28%, систолический шум на верхушке

выслушивался у 32% пациентов. В анализах крови: гипохромия (снижение цветового показателя ( $<0,8$ ), микроцитоз, снижение концентрации гемоглобина (76-100), снижение гематокрита  $<37\%$ . В мазках крови: гипохромные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз у 87% пациентов. Снижение сывороточного железа до 4,8 ммоль/л. Клинические симптомы СН соответствовали ФК II-III по NYHA. Для лечения ХСН были использованы диуретики, ИАПФ, нитраты, дезагреганты. Дополнительно, для лечения анемии применен препарат мальтофер в дозе 100 мг двукратно во время приема пищи. Лечение проводилось в течении 2-х недель. Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ Statistica 7,0 (Statsoft).

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

При проведении комплексного лечения в группе у 70% больных отмечена положительная динамика: нормализовались вкус-обоняние у 13%, прекратилась головная боль у 65%, отмечают эмоциональную стабильность – 34%, уменьшилась слабость, головокружение, отсутствует сонливость – у 43%, нормализовался ритм сердца – у 42%, уменьшилась одышка и повысилась толерантность к физической нагрузке (тест с 6 минутной ходьбой) – у 34%, диагностировано снижение ФК по NYHA, что соответствовало клинике. В лабораторных показателях: повышение Hb на 37,6% у 49 % больных, нормализован цветовой показатель ( $> 0,8$ ) у 38 % больных, повышение гематокрита  $>40\%$  у 38%. В мазках крови гипохромные эритроциты, пойкилоцитоз, анизоцитоз сохранялся у 42%. Повышение сывороточного железа более 5 ммоль/л у 43% больных.

### **Выводы**

1. Анемия у пожилых больных с ХСН является независимым предиктором смертности.
2. При диагностировании анемического синдрома необходимо выявить причину его возникновения и приступить к своевременному лечению.
3. Коррекция анемии с использованием мальтофера в базисной терапии у пациентов пожилого возраста позволяет стабилизировать клинико-объективное состояние, что уменьшит частоту осложнений и повторных госпитализаций в стационар по поводу декомпенсации ХСН.

1. Богданов А.Н. Анемический синдром и его особенности у пациентов пожилого и старческого возраста / А.Н. Богданов, В.Н. Семелев, В.В. Тыренко, К.Л. Козлов // *Успехи геронтологии*. – 2015. – Т.28, № 1. – С.124-131.
2. Богданов А.Н. Обмен железа, железodefицитная анемия и кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого и старческого возраста / А.Н. Богданов, С.Г. Щербак, С.Г. Павлович, Е.В. Ломоносова // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т.9, № 4. – С. 46-52.
3. Ларина В.Н. Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующие заболевания в пожилом возрасте: анемия и кардиоренальный анемический синдром / В.Н. Ларина, В.Я. Барт, Т.Н. Распопова, В.Г. Ларин В.Г. // *Кардиология*. – 2014. – Т.5. – С. 22-28.
4. Мареев В.Ю. Хроническая сердечная недостаточность / В.Ю. Мареев. – Москва, 2010. – 287 с.
5. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // *Сердечная Недостаточность*. – 2013. – Т.14, №7 (81). – С.82-87.
6. Некрасова Н.И. Зависит ли тяжесть хронической сердечной недостаточности от содержания гемоглобина крови / Н.И. Некрасова, Е.В. Тарыкина, П.А. Воробьев, Д.В. Преображенский // *Мат. 3-й региональной научно-практической конференции северо-западного федерального округа «Проблемы геронтологии и гериатрии»*. – Сыктывкар, 2006. – С. 34-37.
7. Павлов А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. – 304 с.
8. Anker S.D. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency / S.D. Anker, J. Comin Colet, G. Filippatos [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – № 361. – P. 2436-2448.
9. Auerbach M. How we diagnose and treat iron deficiency anemia / M. Auerbach, J.W. Adamson // *Am. J. Hematol.* – 2016. – № 91. – P. 31-38.
10. Iron deficiency in the elderly population in the hepcidin era / F. Busti, N. Campostrini, N. Martinelli, D. Girelli // *Front Pharmacol.* – 2014. – № 5. – P. 83.
11. Iron status in the elderly / S.J. Fairweather-Tait, A.A. Wawer, R. Gillings [et al.] // *Mech. Ageing Dev.* – 2014. – Vol. 136-137 (100) – P.22-28.
12. Klip I.T. The additive burden of iron deficiency in the cardio-renal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences / I.T. Klip, E.A. Jankowska, C. Enjuanes [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16 (6). – P.655-662.
13. Nairz M. Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation / M. Nairz, I. Theurl, D. Wolf, G.Weiss // *Wien Med. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 166 (13). – P. 411-423.

14. Pallangyo P. *Cardiorenal anemia syndrome and survival among heart failure patients in Tanzania: a prospective cohort study* / P. Pallangyo, F. Fredrick, S. Bhalia [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 59.

# Резюме

**Сонина Е.В., Брежнева Е.Б., Чуменко О.Г., Сонин Д.Н.** *Возможность применения препарата железа у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью.*

Анемия является независимым предиктором смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В статье представлены современные сведения о метаболизме железа, особенностях железодефицитных состояний и синдроме кардиоренальной анемии у пожилых пациентов. Коррекция анемического синдрома позволяет стабилизировать клиническое состояние у пациентов и снизить частоту осложнений декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** анемия, сердечная недостаточность, лечение

# Summary

**Sonina E.B., Brehneva E.B., Chumenko O.G., Sonin D.N.** *Possibility of application of the iron preparation in elderly patients with chronic heart failure.*

Anemia is an independent predictor of death in elbery patients with chronic heart failure. Modern information about iron metabolism, features of iron deficiency anemias and cardiorenal anemia syndrome in elderly and old patients are revelealed in this lecture. The correction of anemic syndrome allows to stabilize the clinical condition and to reduce the complication rate of decompensation of chronic heart failure.

**Key words:** anema, heart failures, treatment.

*Рецензент: д.мед.н., профессор Ю.Н. Колчин*

# **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА, ИНДАПАМИДА И АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА**

**В.И. Торопчин, А.М. Одуд, К.В. Сугулов**

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

## **Введение**

На сегодняшний день продолжающееся стремительное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа приобретает угрожающий масштаб неинфекционной эпидемии [1]. СД страдает более 250-ти миллионов человек во всем мире. Наличие диабета у пациентов существенно повышает риск развития осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, нефропатия, ретинопатия. Смертность пациентов с СД 2-го типа наиболее часто (до 80% случаев) связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений [2].

По данным исследования UKPDS (2006) на протяжении 20-ти лет микрососудистые осложнения, приводящие к нарушению функции почек, развиваются у 75 % лиц с СД [3]. У 80% больных СД 2-го типа развивается артериальная гипертензия (АГ) [4,5]. У пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа в 2-3 раза чаще развивается острое нарушение мозгового кровообращения, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности увеличивается в 2-4 раза в сравнении с пациентами с СД без АГ. Существенно повышается риск развития поражения почек, заболеваний периферических сосудов и сердечно-сосудистой смерти [3,6]. Повышение риска осложнений при сочетании СД и АГ доказано в исследовании, проведенном в Гетеборге: у мужчин с сочетанной патологией риск развития инсульта или инфаркта миокарда был на 66% выше, чем только при наличии АГ [6]. В тоже время, снижение систолического артериального давления (САД) на каждые 10 мм рт.ст. может приводить к снижению риска микро- и макрососудистых осложнений на 12-18% [7].

Поэтому, пациенты с СД 2-го типа и АГ требуют как эффективного снижения артериального давления (АГ), так и защите органов-мишеней от поражений, тем самым снижается риск развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности [7,8].

Эффективный контроль АД у пациентов с СД крайне низкий, что составляет особую проблему в лечении таких пациентов. В последних рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов (2013) установлен новый уровень целевого АД у пациентов с СД – меньше 140/85 мм рт.ст. (ранее было меньше 130/80 мм рт.ст.), а при наличии протеинурии возможно снижение САД до уровня менее 130 мм рт.ст. [9]. В большинстве исследований с участием пациентов с СД целевой уровень АД не был достигнут. Однако в исследованиях ACCORD и ADVANCE удалось достичь уровень АД меньше 120/80 мм рт.ст. [7,10].

В исследовании ADVANCE снижение уровня АД меньше 135/80 мм рт.ст. достигался назначением фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом, достоверно снижала относительный риск развития основных микро- и макрососудистых сердечных осложнений на 9%, риск смерти от всех причин – на 14%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин – на 18%, риск развития коронарных осложнений – на 14% и почечных осложнений на 21%. Следует отметить, что снижение риска почечных осложнений при СД 2-го типа не зависело от начального уровня АД и функции почек [10,11]. Для достижения целевого уровня АД у пациентов с СД как правило необходимо назначить комбинированную терапию. Так, по данным американского исследования, для достижения давления меньше 130/80 мм рт.ст. необходимо назначить в среднем 3 препарата [12].

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ большинству пациентам необходимо 2 или больше лекарственных препаратов для достижения целевых уровней АД. Такие выводы были сделаны на основе результатов многих клинических исследований, что продемонстрировали необходимость комбинированной терапии [12,13]. Фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов с взаимодополняющим действием повышает эффективность и переносимость по сравнению с высокими дозами монотерапии, способствует уменьшению дозозависимых побочных реакций, что наблюдается при монотерапии высоких доз, приводит до синергизма действия препаратов [12,13,14]. Начинать лечение с фиксированной

комбинации необходимо у пациентов с АД на 20/10 мм рт.ст. выше от целевого, назначение фиксированной комбинации уменьшает количество таблеток, которые пациент должен принимать и тем самым улучшает его приверженность к лечению. На рынке появился новый комбинированный препарат «Ко-Амлесса».

**Цель:** оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата Ко-Амлесса у пациентов с СД 2-го типа и артериальной гипертензией.

### **Материалы и методы исследования**

В исследование было включено 54 пациента с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, находившиеся на амбулаторном лечении у врачей-терапевтов г. Луганска. Всем пациентам назначали фиксированную комбинацию: периндоприл 8 мг, индапамид 2,5 мг, амлодипин 5 мг (Ко-Амлесса, KRKA, Словения) в дозе 1 таблетка в сутки назначали после физикального обследования больного при наличии сахарного диабета в анамнезе и при неэффективности проводимого антигипертензивного лечения по данным офисного АД (САД > 160 мм рт.ст.). Предыдущая антигипертензивная терапия отменялась за исключением  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с ИБС нарушениями ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолия, тахикардия). Измерение АД проводили вначале исследования через 1 месяц и повторно после 3-х месяцев лечения. Измеряли АД в положении сидя, трижды, с интервалом в 2 минуты. Определяли среднее трех измерений. ЧСС определяли после второго измерения АД. Индекс массы тела определяли по формуле  $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ , кг/м<sup>2</sup>. Критерии исключения из исследования, противопоказания к применению периндоприла, амлодипина и индапамида указаны в инструкциях к ним.

Статистическую обработку данных после создания базы данных пациентов с использованием стандартной программы Excel 2007, статистический анализ данных выполняли в программе Статистика 7,0 (StatSoft Inc). При анализе достоверности различий данных результаты использовался t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

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

Средний возраст пациентов, включенных в исследование составил  $63,2 \pm 1,2$  года. У большинства (53,2%) больных сахарный диабет был выявлен более 5-ти лет назад, средняя длительность заболева-

ния составляла 7,7 лет. Все пациенты принимали гипогликемическую терапию метформином. Средняя САД до начала назначения Ко-Амлесса составило  $174,5 \pm 0,2$  мм рт.ст., средняя ДАД  $101,5 \pm 0,3$  мм рт.ст., средняя офисная ЧСС –  $72,8 \pm 0,64$  уд/мин. У многих пациентов имело место ожирение. ИМТ составил в среднем  $31,2 \pm 0,6$  кг / м<sup>2</sup>, при этом ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> был выявлен у 42,3% больных. Длительность АГ составила в среднем  $9,3 \pm 0,54$  лет (Таблица №1).

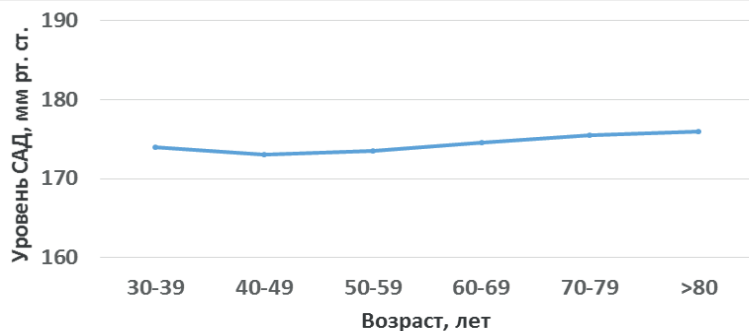
Таблица 1

**Клиническая характеристика обследованных больных (n=54),  
M±m**

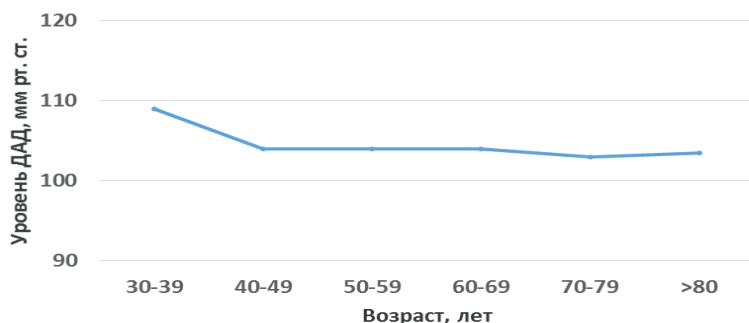
| Показатели             | Значение         |
|------------------------|------------------|
| Мужчины n (%)          | 26               |
| Женщины n (%)          | 28               |
| Рост, м                | $1,73 \pm 0,02$  |
| Вес, кг                | $92,2 \pm 1,84$  |
| Возраст (годы)         | $63,2 \pm 1,2$   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | $31,2 \pm 0,6$   |
| Длительность СД (годы) | $7,7 \pm 0,43$   |
| Длительность АГ (годы) | $13 \pm 0,54$    |
| Курение n (%)          | 14               |
| Алкоголь n (%)         | 16               |
| Офисное САД, мм рт.ст. | $174,5 \pm 0,64$ |
| Офисное ДАД, мм рт.ст. | $101,5 \pm 0,3$  |
| Офисное ЧСС, уд/мин.   | $72,8 \pm 0,64$  |

Показатели систолического и диастолического АД у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от индекса массы тела на момент включения в исследование составил: в группе и ИМТ  $< 25,0$  кг/м<sup>2</sup> АД в среднем составило  $172,8 \pm 0,7 / 100,4 \pm 0,5$  мм рт.ст., при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> –  $174,7 \pm 0,4 / 98,4 \pm 0,3$  мм рт.ст., при ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> –  $177,6 \pm 0,5 / 101,6 \pm 0,5$  мм рт.ст. Отмечается достоверное увеличение систолического уровня АД с увеличением индекса массы тела у больных сахарным диабетом 2-го типа ( $p < 0,05$ ).

Систолическое и диастолическое АД у больных сахарным диабетом 2-го типа включенных в исследования в зависимости от возраста была отмечена тенденция к повышению САД и умеренное снижение уровня ДАД (Рисунок 1, 2).



**Рисунок 1.** Показатели САД у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от возраста.



**Рисунок 2.** Показатели ДАД у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от возраста.

Таблица 2

**Зависимость САД и ДАД от длительности сахарного диабета 2-го типа, включенных в исследование**

| Длительность СД, годы | Кол-во больных | Среднее значение САД, мм рт.ст. | Среднее значение ДАД, мм рт.ст. |
|-----------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 2-3                   | 4              | 171,1±3,5                       | 100,2±3,6                       |
| 3-6                   | 31             | 175,5±0,6                       | 101,4±0,7                       |
| 6-9                   | 12             | 174±0,5                         | 102,1±0,3                       |
| ≥10                   | 7              | 176,2±0,3                       | 102,3±0,4                       |

В зависимости АД от длительности СД было отмечено достоверное повышение среднего уровня САД у больных с более длительным течением сахарного диабета. Уровень ДАД незначи-

тельно отличался в подгруппах с различной длительностью течения сахарного диабета (Таблица 2).

До начала лечения среднее САД составило  $174,5 \pm 0,64$  мм рт.ст., ДАД –  $101,5 \pm 0,96$  мм рт.ст. Через один месяц терапии Ко-Амлесса в дозе 8мг/2,5мг/5мг было отмечено снижение уровня САД в среднем на 23,1 мм рт.ст и ДАД на 10,1 мм рт.ст. Через 2 месяца терапии Ко-Амлесса САД в среднем снизилось на 31,2 мм рт.ст. и ДАД на 15,3 мм рт.ст. После 3-х месяцев терапии Ко-Амлесса в той же дозировке, САД в среднем снизилось на 40,3 мм рт.ст. и ДАД на 18,9 мм рт.ст. Через 3 месяца лечения наблюдалось нормализация АД в целом в группе – САД составило  $134,2 \pm 1,2$  мм рт.ст., ДАД –  $82,6 \pm 0,83$  мм рт.ст (Таблица 3). АД на уровне  $<130/80$  мм рт.ст. через 2 месяца лечения достиг 1 (1,85%) больной, а через 3 месяца терапии – 2 (3,7%) больных. АД менее  $140/90$  мм рт.ст. было достигнуто у 58,8% больных к концу 2-го месяца лечения, тогда как после 3-х месяцев терапии наблюдалась нормализация АД у большинства больных – 68,5%. Эффективность лечения Ко-Амлесса (8/2,5/5мг) была одинакова у больных с нормальной и повышенной массой тела: так, у больных с ИМТ  $<25$  кг/м<sup>2</sup> составило 39,4 мм рт.ст, а у больных с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> – 40,9 мм рт.ст. Таким образом, лечение Ко-Амлесса является эффективным для снижения и контроля АД у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Антигипертензивная эффективность не зависит от ИМТ больных. Препарат хорошо переносится, отмена препарата не потребовалась ни у одного из включенных в исследование.

Таблица 3

**Динамика офисного САД, ДАД и ЧСС у больных с сахарным диабетом на фоне лечения Ко-Амлесса, (n=54)  $M \pm m$**

| Показатели     | Начало           | 1-й месяц          | 2-й месяц             | 3-й месяц            |
|----------------|------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| САД, мм рт.ст. | $171,5 \pm 0,64$ | $151,4 \pm 0,68^*$ | $145,3 \pm 0,69^{**}$ | $134,2 \pm 1,2^{**}$ |
| ДАД, мм рт.ст. | $101,5 \pm 0,96$ | $91,4 \pm 1,028$   | $86,2 \pm 0,86^{**}$  | $82,6 \pm 0,83^{**}$ |
| ЧСС, уд/мин    | $71,8 \pm 0,61$  | $70,2 \pm 1,03$    | $71,7 \pm 1,02$       | $70,2 \pm 1,07$      |

**Примечание:** достоверность измерений в сравнении с началом лечения: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Ко-Амлесса по данным нашего исследования оказался значительно более эффективным, чем монотерапия и у ряда больных более эффективно, по сравнению с другими комбинациями двух препаратов для контроля АД у больных с сахарным диабетом и плохо контролируемой АГ.

Высокая эффективность Ко-Амлесса и его хорошая переносимость привели к приверженности больных к лечению: 94,6% согласны принимать препарат после окончания исследования.

Эффективный контроль АД у пациентов с СД крайне низкий, что составляет особую проблему в лечении таких пациентов. Так, в анализе нескольких исследований, проведенных G.Mancia и опубликованных в 2002г. показало, что хотя ДАД часто удавалось снизить до уровня менее 85мм рт.ст., САД оставалось >130 мм рт.ст. и даже >140 мм рт.ст [15]. В исследовании ASCOT (2005) целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.) достигли лишь 30% пациентов с АГ и СД, тогда как в группе без диабета целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 60% лиц [16]. По данным исследования FORUFE (2005) только 3% из 2491 больных сахарным диабетом и АГ достигли целевого АД <130/80 мм рт.ст. Более чем 85% пациентов принявших участие в этом исследовании, АД оставалось выше 140/90 мм рт.ст. [17]. Целью исследования ACCORD (2010) было изучение риска осложнений у больных СД и АГ при достижении целевых уровней САД менее 120 мм рт. ст. (одна группа) и менее 140 мм рт.ст. (вторая группа) [18]. Поданным этого исследования интенсивная антигипертензивная терапия не приводила к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений (оцениваемых по суммарной точке) или частоты смерти по любым причинам, несмотря на достоверную разницу достигнутого целевого уровня САД (в группе интенсивного лечения среднее САД составило 119,3 мм рт.ст., а в группе стандартного лечения – 133,5 мм рт.ст.). После того, на фоне интенсивного лечения, когда большинство пациентов получало 3 и более стандартизированных препаратов, было отмечено достоверное увеличение количества серьезных побочных реакций, связанных с приемом лекарственных средств, а также большее число случаев гипокалиемии и повышение уровня креатинина крови. Следовательно, снижение САД менее 120 мм рт.ст. не приводит к дальнейшему снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти, по сравнению с целевым АД менее 10 мм рт.ст. [18].

В последних рекомендациях по лечению АГ Европейского общества кардиологов (2013) установлен новый целевой уровень АД у пациентов с СД – менее 140/85 мм рт.ст. (раньше было меньше 130/80 мм рт.ст.), а при наличии протеинурии возможно снижение систолического АД до уровня 130 мм рт.ст. [9].

Для достижения целевого уровня АД пациентам с СД необходимо назначить комбинированную терапию. Так, по данным американского исследования, для достижения давления меньше 130/85 мм рт.ст. необходимо назначить в среднем не менее 3-х препаратов [12].

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) рандомизировано 11140 пациентов (5569 – на прием фиксированной комбинации периндоприл/индапамид, 5571 – в группу плацебо). Исходно средний уровень АД был несколько ниже, чем в исследовании с препаратом Ко-Амлесса (KRKA, Словения) и составил 145/81 мм рт.ст.. Под влиянием фиксированной комбинации периндоприл/индапамид достигнуто снижение АД до 134,7/74,8 мм рт.ст., то есть в среднем на 5,6/2,2 мм рт.ст. ( $p<0,01$ ). Но еще более важным явилось снижение риска смерти от ССЗ на 18% и общей смертности на 14%. Авторы пришли к выводу, что рутинное назначение фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у лиц с СД 2-го типа является хорошо переносимым и улучшает прогноз [19].

S. Chalmers и соавт. (2014) установили, что из 11140 пациентов которые вошли в исследование ADVANCE, 3427 человек (1169 – из группы активного лечения и 1758 – из группы плацебо) получали антагонисты кальция (АК), остальные 7713 пациентов (3900 – из группы активного лечения и 3813 – из группы плацебо) АК не получали. Включение АК в комбинированную терапию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и метаболически нейтрального диуретика индапамида способствовало еще более выраженному, чем при исследовании комбинации двух указанных лекарственных средств, влиянию на прогноз, в частности на сердечно-сосудистую смерть и смерть от всех причин. [19].

Таким образом, генерический препарат Ко-Амлесса (KRKA, Словения), представляющий собой фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин/индапамид продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность и позволяет контролировать АД у больных с СД и АГ. В целом, в группе на момент окончания исследования САД составило в среднем  $134,2 \pm 1,2$  мм рт.ст., ДАД –  $82,6 \pm 0,83$  мм рт.ст. Снижение АД до цифр меньше 140/90 мм рт.ст. при назначении Ко-Амлесса наблюдалось более чем у 72% больных, получавших до этого монотерапию, он также оказался более эффективным и значимым для активного контроля АД у пациентов, находящиеся для исследования на комбинированном лечении блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и диуре-

тиком или другими иАПФ и диуретиком. Полученные данные о влиянии препарата Ко-Амлесса (KRKA, Словения) на уровень АД у больных с СД 2-го типа сопоставимы с результатами исследований PROGRESS, HVVET, PAINT, ADVANCE, проведенных с исследованием оригинальных фиксированных средств.

Результаты проведенного исследования позволяют сказать, что антигипертензивная терапия комбинированным препаратом Ко-Амлесса (KRKA, Словения), проводилась в условиях ежедневной клинической практики лечения пациентов с СД 2-го типа, является эффективной в плане снижения АД, достижения его целевых значений и повышается приверженность пациентов к лечению.

### Выводы

1. Применение тройной фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин/индапамид позволяет эффективно снижать и контролировать АД у больных с АГ на фоне сахарного диабета 2-го типа, через 1 месяц у 72% больных, через 3 месяца – у 88% больных, ранее получавших антигипертензивную терапию, но не достигнувших поставленных целей.

2. Лица, получавшие антигипертензивное лечение с использованием фиксированной комбинации при включении в исследование, имели уровень САД –  $174,5 \pm 0,6$  мм рт.ст., ДАД –  $101,5 \pm 0,3$  мм рт.ст., что существенно превышало общепринятый целевой уровень  $<140/90$  мм рт.ст., что свидетельствует о низкой эффективности проводимого лечения

3. Через месяц приема фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин/индапамид достигнуто снижение САД до  $151,4 \pm 0,68$  мм рт.ст., ДАД –  $91,4 \pm 1,02$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), а через 3 месяца до  $134,2 \pm 1,2$  мм рт.ст и  $82,6 \pm 0,13$  мм рт.ст. соответственно ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует о нормализации артериального давления у лиц, ранее не достигавших его контроля, несмотря на проводимую терапию.

4. Фиксированная комбинация периндоприл/амлодипин/индапамид продемонстрировала высокую эффективность в отношении к артериальной гипертензии на фоне сахарного диабета 2-го типа (в том числе у 88% лиц, получавших предшествующую антигипертензивную терапию, но не достигших целевых уровней АД) в реальной клинической практике.

5. Терапия фиксированной комбинацией периндоприл/амлодипин/индапамид хорошо переносится и способствует высокой приверженности пациентов к лечению.

# Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 9-й выпуск. – М., 2019. – 212 с.
2. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner, S. Lehto [et. al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P.229-234.
3. Stratmann B. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk / B. Stratmann, D. Tschoepe // Internist (Bert.). – 2015. – Vol. 56 (6). – P. 654-661.
4. Современная модель для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ліку України. – 2011. – №6. – С. 34-40.
5. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et. al.] // S. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
6. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up / T. Almgren, L. Wilhelmsen, O. Samuelsson [et. al.] // S. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1311-1317.
7. The ACCORD Study Group Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575-1585.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. – 1998. – Vol. 317. – P. 703-713.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Source of Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281-1357.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of perindopril-indapamide on left ventricular diastolic function and mass in patients with type 2 diabetes: the ADVANCE Echocardiography Substudy // S. Hum. Hypertens. – 2011. – Vol. 29(7). – P. 1439-1447.
11. Evaluation of different approaches to the treatment of arterial hypertension: combination treatment with low dose perindopril/indapamide versus sequential treatment of stepped-dose treatment / M. Andréjak, F. Zannad, M. Laville [et. al.] // Therapie. – 2003. – Vol. 4. – P. 351-352.
12. Izzo J.L. Council for High Blood Pressure Research (American Heart Association) Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure / J.L. Izzo, H.R. Black, T.L. Goodfriend. -1999. – 471 p.
13. Laurent S. Very-low-dose combination of perindopril and indapamide: efficacy on blood pressure and target-organ damage / S. Laurent // J. Hypertens. Suppl. – 2003. – Vol. 3. – S. 11-18.
14. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study / B. Dahlöf, P. Gosse, P. Guéret [et. al.] // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 11. – P. 2063-2070.
15. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events / G. Mancia // J. Hypertens Suppl. – 2007. – Vol. 1. – S. 7-12.

16. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P.S. Sever, N.R. Poulter [et. al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 – P. 895-906.

17. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study / G. Mancina, E. Ambrosioni, E.A. Rosei [et. al.] // *J Hypertens*. – 2005. – Vol. 8. – P. 1575-1581.

18. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575-1585.

19. Heller S.R. ADVANCE Collaborative Group. A summary of the ADVANCE Trial / S.R. Heller // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – S. 357-361.

### Резюме

**Торопчин В.И., Одуд А.М., Сутулов К.В.** Эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Цель: оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата Ко-Амлесса у пациентов с СД 2-го типа и артериальной гипертензией. В исследовании было включено 54 пациента с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа. Всем пациентам назначали фиксированную комбинацию: периндоприл 8 мг, индапамид 2,5 мг, амлодипин 5 мг в дозе 1 таблетка в сутки. После 3-х месяцев терапии САД в среднем снизилось на 40,3 мм рт.ст. и ДАД на 18,9 мм рт.ст. Через 3 месяца лечения наблюдалось нормализация АД в целом в группе – САД составило  $134,2 \pm 1,2$  мм рт.ст., ДАД –  $82,6 \pm 0,83$  мм рт.ст. АД менее 140/90 мм рт.ст. было достигнуто у 58,8% больных к концу 2-го месяца лечения, тогда как после 3-х месяцев терапии наблюдалась нормализация АД у большинства больных – 68,5%. Эффективность лечения была одинакова у больных с нормальной и повышенной массой тела.

**Ключевые слова:** периндоприл, индапамид, амлодипин, артериальная гипертензия, сахарный диабет, лечение, эффективность.

### Summary

**Toropchin V.I., Odud A.M., Sutulov K.V.** Efficiency of antihypertensive therapy with a fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine in patients with arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus.

Objective: to evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of the Co-Amless drug in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. The study included 54 patients with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, who were outpatiently treated by general practitioners in Lugansk. All patients were prescribed a fixed combination: perindopril 8 mg, indapamide 2.5 mg, amlodipine 5 mg at a dose of 1 tablet per day was prescribed. After 3 months of therapy SBP decreased on average by 40.3 mmHg. and DBP at 18.9 mm Hg. After 3 months of treatment, normalization of blood pressure was observed in the group as a whole - SBP was  $134.2 \pm 1.2$  mm Hg, DBP -  $82.6 \pm 0.83$  mm Hg. HELL less than 140/90 mm Hg was achieved in 58.8% of patients by the end of the 2nd month of treatment, whereas after 3 months of therapy normalization of blood pressure was observed in most patients - 68.5%. The effectiveness of the treatment was the same in patients with normal and increased body weight: for patients with a BMI <25 kg / m<sup>2</sup> it was 39.4 mm Hg, and in patients with a BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> - 40.9 mmHg.

**Key words:** perindopril, indapamide, amlodipine, arterial hypertension, diabetes mellitus, treatment, efficacy.

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

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С  
ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ****О.Г. Чуменко***ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»»***Введение**

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное в мире заболевание. По разным данным, от 5% до 7 % взрослого населения планеты Земля страдает БА [14, 18]. Применение в лечении этого заболевания системных глюкокортикостероидов, теофиллинов и антибиотиков способствует возникновению вторичных изменений слизистой желудочно – кишечного тракта (ЖКТ). Кроме того, хроническая гипоксия органов пищеварения, имеющаяся при БА, снижает ее цитопротективные свойства и может приводить к развитию сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта [2, 16]. БА и заболевания ЖКТ довольно часто сочетаются и, как правило, характеризуются формированием синдрома взаимногоотягощения [4, 6, 12]. В условиях промышленного региона Донбасса коморбидные течения хронических заболеваний легких с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) встречается у 20-25% пациентов [5, 7, 12]. Немногочисленные работы по исследованию сочетания БА и ХНХ направлены, в основном, на изучение особенностей течения ХНХ [4, 10, 11, 12]. Клиническая и патогенетическая значимость БА в тандеме заболеваний изучена недостаточно.

**Цель работы** - выявить клинико-патогенетические особенности БА, сочетанной с ХНХ.

**Материалы и методы исследования**

В условиях аллергологического отделения Луганской областной клинической больницы обследовано 129 больных БА среднетяжелого течения. Возраст больных колебался от 24 до 59 лет. Из них мужчин - 39% пациентов и женщин - 61% пациентов. Диагноз БА, степень ее тяжести, объем лечения определялись в соответствии с принципами, изложенными в клинических протоколах оказания

медицинской помощи по специальности «Пульмонология» [8]. У 81 пациента с БА среднетяжелого течения был выявлен ХНХ, который находился преимущественно в фазе нестойкой ремиссии у всех больных. Средняя продолжительность данного заболевания составляла  $(6,2 \pm 2,5)$  лет. Диагноз ХНХ устанавливался в соответствии со стандартизированными протоколами оказания медицинской помощи по специальности «Гастроэнтерология» [9].

При оценке клинических симптомов БА использовали астма-счет. [17] Состояние астма-контроля определяли по рекомендациям Ю.И. Фещенко [15]. Аллергологическое кожное тестирование проводили с пыльцевыми и бытовыми аллергенами (производитель ООО «Иммунолог», г. Винница, Украина). Степень легочной недостаточности (ЛН) по клиническим проявлениям определялась в соответствии с существующими критериями [3]. Показатель качества жизни (КЖ) больных оценивался с использованием опросника AQ20 в баллах [1]. Из лабораторных показателей определялись: клинический анализ крови, мочи, кала, желчи, мокроты, из биохимических показателей крови: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего белка и его фракций, показатель тимоловой пробы. Кроме того, определялось содержание средних молекул (СМ) в сыворотке крови и моче [9], средний корпускулярный объем эритроцитов (MCV), сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) [13], содержание оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) в сыворотке крови.

Всем больным проводилось бронхоскопическое исследование бронхоскопом фирмы «Olympus» TX-20 (Япония). Функция внешнего дыхания исследовалась на компьютерном спирографе «Microlab» 3000 (Италия). Обратимость бронхиальной обструкции оценивалась ингаляционным тестом с  $\beta_2$ -агонистом (сальбутамол в дозе 400 мкг). Проводилось многофракционное дуоденальное зондирование по методике А.П. Пелешука и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (аппарат "SIM 5000" Esaote-Biomedica, Италия). Микробиологическое исследование желчи и идентификация микроорганизмов осуществлялась стандартными наборами "Стафитест", "Стрептотест" и "Ентеротест" ("Лахема", Чехия).

Иммунологическое обследование включало исследование Т- $(\text{CD}3+)$ , В-лимфоцитов  $(\text{CD}22+)$ , субпопуляций Т-хелперов / индукторов  $(\text{CD}4+)$  и Т-супрессоров/киллеров  $(\text{CD}8+)$ ; Ig классов А, Е,

M, G; в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и цитокинов (IL-2, IL-4 и  $\gamma$ -IFN).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью параметрических и непараметрических методов с использованием лицензионных программ "Microsoft Excel" и "Statistica 6». При статистической обработке материала вычисляли среднюю арифметическую (M) и ее ошибки (m). При нормальном распределении количественных показателей достоверность различий средних величин двух выборок оценивали по критерию Стьюдента (t). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки степени его силы определяли коэффициент линейной корреляции (r), в других случаях использовали непараметрический критерий Вилкоксона

### Полученные результаты и их обсуждение

При поступлении в стационар у всех больных отмечался бронхообструктивный синдром, который проявлялся учащением приступов удушья днем и ночью или приступами сухого пароксизмального кашля и свистящего дыхания, одышкой при умеренной физической нагрузке и чувством сжатия в грудной клетке. Экспираторная одышка беспокоила 40% больных, а сухой пароксизмальный кашель - 25%. У 35% обследованных кашель был продуктивным. Астма-счет у пациентов с БА равнялся ( $8,9 \pm 0,1$ ) балла, а у больных БА, сочетанной с ХНХ, в среднем ( $10,9 \pm 0,7$ ) баллов ( $P < 0,05$ ), что связано с более частым ночным сухим пароксизмальным кашлем. У 83% больных БА и у 98% пациентов с сочетанной патологией наблюдался астено-невротический синдром различной степени выраженности в виде эмоциональной нестабильности, раздражительности, общей слабости, плохого ночного сна и плаксивости. Кроме этого, у 86% больных БА выявлялся диспепсический синдром: тяжесть, ноющая боль, чувство распираания в правом подреберье и привкус горечи во рту. Так же 31% пациентов с БА, сочетанной с ХНХ, беспокоили частые запоры или чередование поносов и запоров (13%).

Среди обследованных преобладали лица молодого возраста, в среднем ( $33,4 \pm 4,8$ ) лет. Длительность заболевания составляла ( $15,7 \pm 3,6$ ) лет. Наследственная предрасположенность к БА прослеживалась у 74% больных. Так, наличие БА у одного из родителей встречалось в 21% случаев, обоих родителей - 40%, братьев/сестер - 8%, других кровных родственников - 5% случаев.

Сопутствующие аллергические заболевания были выявлены у 77% обследованных, из них сезонный аллергический ринит у 53%.

Медикаментозная аллергия, преимущественно на антибиотики пенициллинового ряда и местные анестетики проявлялась у 10% пациентов. Пищевая аллергия с непереносимостью цитрусовых была у 5% больных, меда - у 5%, бобовых - у 4% и яиц - у 4% обследованных. У 7% больных с сочетанной патологией диагностирована крапивница, у 9% пациентов - атопический дерматит. Сочетание трех и более аллергических заболеваний выявлено у 23% пациентов.

Среди больных БА причинами обострения заболевания в основном были: контакт с аллергеном домашней пыли (26%), пылью растений (24%), изменение метеоусловий (21%), контакт с иритантами в быту (17%), перенесенные накануне острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) (12%). Провоцирование обострения БА одновременно несколькими факторами наблюдалось в 21% случаев.

Причинами обострений БА, сочетанной с ХНХ, были: контакт с домашней пылью (35%), пылью растений (31%), изменения метеоусловий (21%), контакт с иритантами в быту (19%), перенесенные накануне ОРВИ (14%) и провоцирование обострения одновременно несколькими факторами (19%).

Фибробронхоскопическое исследование у всех пациентов выявило катаральный эндобронхит у 58,9% пациентов: у 32,5% - ограниченный и у 26,3% - диффузный. У 15,5% больных имел место катарально-гнойный эндобронхит. У 6,2% обследованных наблюдалась деформация сегментарных бронхов с сохранением их проходимости, у 3,9% - дискинезия мембранозной части трахеи и крупных бронхов.

Количество обострений основного заболевания в течение последнего года у пациентов, страдающих БА составляло ( $2,4 \pm 0,2$ ), у лиц с БА, сочетанной с ХНХ - ( $3,1 \pm 0,3$ ).

Из физикальных данных наиболее характерными были - перкуторно: коробочный звук, аускультативно: жесткое дыхание и сухие свистящие хрипы. Данные изменения выявлялись у всех больных. Частота сердечных сокращений составляла ( $72 \pm 2,4$ ) уд в мин, артериальное давление - систолическое: ( $135 \pm 2,8$ ) мм.рт.ст., диастолическое ( $95 \pm 2,5$ ) мм.рт.ст. У 31% больных при пальпации живота выявлялась чувствительность или умеренная болезненность в правом подреберье и в точке Кера, а у 25% пациентов - умеренно положительный симптом Ортнера.

Таким образом, у больных БА, сочетанной с ХНХ клиническое течение заболевания характеризовалось более выраженным бронхообструктивным (100% больных), астено-невротическим

(97,5% пациентов) синдромами и наличием диспепсического синдрома (86,4% человек).

У 63% пациентов с БА, сочетанной с ХНХ, в 1,5 раза чаще встречалась эозинофилия крови, в сравнении с больными только БА (31%) ( $P < 0,05$ ). У больных с сочетанной патологией при обострении хронического воспалительного процесса в желчном пузыре отмечались умеренно выраженные сдвиги биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Так уровень общего билирубина в сыворотке крови большинстве случаев соответствовал верхней границе нормы, но содержание фракции прямого билирубина было повышено в 1,8-2,2 раза ( $P < 0,05$ ). Активность сывороточных аминотрансфераз, в частности АЛТ, была незначительно повышена у 35% больных с БА, сочетанной с ХНХ. Показатель тимоловой пробы у большинства обследованных был в пределах нормы. У 21% больных он колебался в пределах 3,5-4,0 ЕД.

У пациентов с БА эозинофилия, кристаллы Шарко-Лейдена и спирали Куршмана в мокроте встречались в 52% случаев, а у пациентов с БА, сочетанной с ХНХ - в 68% ( $P < 0,05$ ). У всех обследованных в мокроте выделялась условно-патогенная микрофлора: в 37% случаев - кишечная палочка, в 33% - стрептококк, в 17% - стафилококк и в 16% случаев - грибки рода *Candida*. Ассоциация 2-3 микроорганизмов определялась в 39% случаев.

У пациентов с БА, сочетанной с ХНХ по данным кожных тестов чаще наблюдалась сенсibilизация к внешним аллергенам: бытовым (домашняя и библиотечная пыль, перо птицы), пыльцевым (пыльца амброзии, лебеды, кукурузы, полыни, ржи) и пищевым (цитрусовые, мед, бобовые, белок яиц, рыба). Кожные тесты с пыльцевыми аллергенами были положительными у 46% пациентов с БА и у 61% больных с сочетанной патологией. Положительные кожные тесты с пищевыми аллергенами отмеченные у 25% больных БА в сочетании с ХНХ и у 13% пациентов с БА без сочетания с ХНХ, что было в 1,9 раза реже.

Таким образом, у больных БА, сочетанной с ХНХ более часто отмечалась сенсibilизация к бытовым, пыльцевым и пищевым аллергенам, более часто отмечалась эозинофилия крови и мокроты, а так же повышение фракции прямого билирубина и сывороточных аминотрансфераз.

Результаты дуоденального зондирования анализировались по данным амбулаторных карт пациентов. По результатам дуоденаль-

ного зондирования было обнаружено, что выделение пузырной желчи (ПЖ) у больных с БА в сочетании с ХНХ продолжалось в среднем ( $45,1 \pm 2,8$ ) минут. Ее количество составляло в среднем ( $72,3 \pm 3,1$ ) мл.

При биохимическом и биомикроскопическом исследовании ПЖ у пациентов с сочетанной патологией наблюдалось снижение рН ПЖ, в среднем, до ( $5,8 \pm 1,1$ ), повышение ее относительной плотности, наличие 1-2 лейкоцитов в поле зрения, 6-7 клеток цилиндрической эпителии, единичных кристаллов холестерина и кальция билирубината. Происходили изменения биохимического состава ПЖ за счет повышения содержания гликопротеинов у 30,9%, снижение содержания желчных кислот - у 34,7%, повышение количества муриновых веществ - 38,3%, снижение содержания липопротеинового комплекса и холато-холестеринового коэффициента - у 43,2% больных, наличии протеинхолии - у 51,8% пациентов. Изменения нескольких показателей биохимического состава желчи наблюдалось у 98,9% человек. При бактериологическом исследовании желчи у 13,1% человек оказывалась условно-патогенная микрофлора в невысоких концентрациях: *E. coli* 102 КОЕ или *Str. Viridans* 102 КОЕ.

У больных БА абсолютное содержание CD3+ клеток было на 16% ( $P < 0,05$ ) меньше, чем у здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1

**Состояние клеточного иммунитета у больных БА и БА, сочетанной с ХНХ ( $M \pm m$ )**

| Показатель       | Здоровые лица<br>(n=32)             | Больные БА<br>(n=48)                    | Больные БА в<br>сочетании с ХНХ<br>(n=81) |
|------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| CD3+, Г/л,<br>%  | $1,21 \pm 0,05$<br>$69,17 \pm 2,52$ | $1,02 \pm 0,03^*$<br>$64,30 \pm 2,02$   | $0,76 \pm 0,02^*$<br>$41,87 \pm 2,01$     |
| CD4+, Г/л,<br>%  | $0,80 \pm 0,02$<br>$45,57 \pm 1,63$ | $0,65 \pm 0,03^*$<br>$49,39 \pm 1,61^*$ | $0,47 \pm 0,02^*$<br>$22,06 \pm 3,59^*$   |
| CD8+, Г/л,<br>%  | $0,40 \pm 0,03$<br>$22,66 \pm 0,95$ | $0,36 \pm 0,02^*$<br>$19,30 \pm 1,12$   | $0,29 \pm 0,03^*$<br>$19,81 \pm 0,64^*$   |
| CD4/CD8          | $2,00 \pm 0,06$                     | $1,81 \pm 0,03$                         | $1,62 \pm 0,03$                           |
| CD22+, Г/л,<br>% | $0,46 \pm 0,02$<br>$21,67 \pm 0,78$ | $0,53 \pm 0,03$<br>$32,60 \pm 2,40^*$   | $0,59 \pm 0,04^*$<br>$32,66 \pm 2,28^*$   |

**Примечания:** 1. \* -  $P < 0,05$  при сравнении со здоровыми лицами; 2. \_\_\_\_ -  $P < 0,05$  при сравнении с больными БА.

Показатель CD8+ был сниженным на 10%, а CD4+ - на 19% ( $P < 0,05$ ), что указывало на развитие вторичного иммунодефицита за счет нарушения функции Т-лимфоцитов-супрессоров. При этом соотношение CD4/CD8 оставалось несколько выше, чем аналогичный показатель у здоровых лиц. В то же время у этих больных в период пребывания в стационаре наблюдалось повышение CD22+ лимфоцитов (абсолютного количества на 11% и относительного количества на 51% ( $P < 0,05$ )). У данных больных Ig E оказывался увеличенным в 2,4 раза, а IgG - в 1,3 раза. Содержание общих ЦИК у пациентов с БА в период обострения превышало показатели здоровых лиц в 1,8 раза. Крупномолекулярные фракции ЦИК превышали показатели здоровых лиц в 1,2 раза, среднемoleкулярные фракции - в 2,4 раза.

У больных БА, сочетанной с ХНХ абсолютное содержание CD3+ клеток было в 1,6 раза ниже показателей практически здоровых лиц. Кроме того, у них CD8+ были уменьшены на 28%, CD4+ на 41% ( $P < 0,05$ ), а иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) был снижен в 1,2 раза. При этом на 26% выше уровня здоровых лиц было содержание CD22+ лимфоцитов. Следовательно, выявленные изменения и их степень указывают на наличие у больных БА, сочетанной с ХНХ, вторичного иммунодефицита. У этих же пациентов концентрация IgE была в 1,5 раза больше чем у больных БА без ХНХ. Содержание IgA и IgM у них не отличалось от уровня иммуноглобулинов здоровых лиц, что можно объяснить неинфекционными причинами обострения БА у обследованных лиц. Уровень IgG у данной категории больных был повышен на 39% в сравнении со здоровыми лицами и на 8% - с пациентами без сопутствующего ХНХ ( $P < 0,05$ ). Уровень общих ЦИК у больных БА с сопутствующим ХНХ превышал норму в 1,7 раза. При этом отмечено увеличение как среднемoleкулярных фракций ЦИК (в 2,4 раза,  $P < 0,05$ ) так и низкомoleкулярных фракций ЦИК (в 2,3 раза,  $P < 0,05$ ) в сравнении с показателями здоровых лиц.

Таким образом изменения состояния иммунной системы у больных БА в сочетании с ХНХ характеризовались развитием вторичного иммунодефицита, что проявлялось снижением абсолютного и относительного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ клеток со значительным повышением CD22+ и увеличением содержания Ig E и Ig G, а так же ростом содержания общих ЦИК преимущественно за счет уровня средне- и низкомoleкулярной фракций. Увеличе-

ние низкомолекулярных фракций ЦИК, возможно, обуславливалось ростом аутоиммунного компонента воспаления.

У больных БА уровень IL-2 в сыворотке крови превышал показатель здоровых лиц в 2,2 раза, а показатель IL-4 был больше аналогичного в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ). Уровень  $\gamma$ -IFN не отличался от такового у здоровых лиц. Содержание IL-2 в сыворотке крови больных БА, сочетанной с ХНХ, превышало аналогичный показатель здоровых лиц в 4,9 раза ( $P < 0,05$ ), и показатель больных БА - в 2,2 раза ( $P < 0,05$ ). Уровень IL-4 в сыворотке крови данных больных был в 2,5 раза достоверно выше такового у здоровых лиц и в 1,4 раза ( $P < 0,05$ ) показателя пациентов ХНХ. У больных с сочетанной патологией уровень  $\gamma$ -IFN был выше в 1,4 раза, чем у больных без сопутствующего ХНХ и в 1,9 раза выше, чем у здоровых лиц.

Таким образом у пациентов с БА в сыворотке крови не отмечалось повышение показателей IL-2 и IL-4,  $\gamma$ -IFN. При сочетании БА и ХНХ показатели  $\gamma$ -IFN были выше, чем у пациентов с БА, что может быть объяснено усилением воспалительной реакции в бронхах при наличии сопутствующего ХНХ.

У пациентов с БА до начала лечения уровень NOx в сыворотке крови превышал таковой у здоровых лиц в 2,8 раза ( $P < 0,05$ ). У пациентов с БА, сочетанной с ХНХ, показатель NOx в сыворотке крови, в 3,4 раза превышал норму, и на 22,2% ( $P < 0,05$ ) был выше такового, чем у лиц без сопутствующего ХНХ.

Таким образом, у больных со среднетяжелым течением БА отмечалось повышение NOx в сыворотке крови. Высокая концентрация NOx приводила к усилению аллергического воспаления в дыхательных путях за счет угнетения продукции Т-хелперами  $\gamma$ -IFN, а также повышению количества Th II типа и IL-4, которые способствуют экспрессии IgE и IL-5 и привлекают эозинофилы в дыхательные пути. У пациентов с БА и сопутствующим ХНХ показатель NOx в сыворотке крови превышал референтную норму в 3,4 раза, что указывало на отягощающую роль ХНХ в формировании и поддержании хронического воспаления.

Уровень СМ в сыворотке крови и мочи у больных БА был несколько выше, чем аналогичные показатели практически здоровых лиц. Уровень ССЭ у данных пациентов превышал показатель здоровых лиц в 1,36 раза, MCV у данных больных был на 5,4% выше, чем аналогичный показатель у здоровых лиц.

Уровень СМ у больных с БА в сочетании с ХНХ в 2 раза ( $P < 0,05$ ) превышал показатель здоровых лиц и в 1,7 раза - аналогичный показатель у больных без сопутствующего ХНХ. ССЭ у этих же больных была, в среднем, на 54,8% выше ( $P < 0,05$ ) показателей здоровых лиц и на 13,9% превосходила показатели больных без сочетания с ХНХ. Уровень МСV в начале лечения у больных БА в сочетании с ХНХ на 8,9% ( $P < 0,05$ ) превышал референтную норму и на 3,2% - аналогичный показатель пациентов с БА без сочетания с ХНХ.

Таким образом у больных БА и БА в сочетании с ХНХ уровень СМ в сыворотке крови ССЭ и МСV были повышенными, что указывало на наличие синдрома эндогенной метаболической интоксикации У больных БА с сопутствующим ХНХ наблюдалось более значительное повышение данных показателей, что указывало на негативное влияние ХНХ в формировании данного синдрома.

При электрокардиографическом исследовании нарушение ранней реполяризации миокарда наблюдалось у 48% % больных БА и у 52% % больных БА в сочетании с ХНХ.

Показатели спирографии у больных с БА в сочетании с ХНХ были несколько хуже, чем у больных без сопутствующего ХНХ (таблица 2).

Таблица 2.

**Состояние функции внешнего дыхания у больных БА и БА, сочетанной с ХНХ ( $M \pm m$ )**

| Показатель, % | Здоровые лица<br>(n=32) | Больные БА<br>(n=48) | Больные БА в<br>сочетании с ХНХ<br>(n=81) |
|---------------|-------------------------|----------------------|-------------------------------------------|
| VC            | 80,4 $\pm$ 2,3          | 65,9 $\pm$ 2,3**     | 62,8 $\pm$ 2,6**                          |
| FVC           | 79,6 $\pm$ 3,3          | 54,4 $\pm$ 3,2**     | 52,7 $\pm$ 3,4**                          |
| FEV1          | 80,0 $\pm$ 3,7          | 71,6 $\pm$ 3,6*      | 69,7 $\pm$ 3,8                            |
| FEV1 / FVC    | 79,8 $\pm$ 2,1          | 110,3 $\pm$ 2,2**    | 108,7 $\pm$ 2,1**                         |
| FEF25-75      | 65,9 $\pm$ 2,5          | 50,7 $\pm$ 2,9**     | 49,4 $\pm$ 3,1**                          |
| MEF25,        | 69,7 $\pm$ 2,3          | 73,4 $\pm$ 2,23**    | 52,1 $\pm$ 2,1#                           |
| MEF50         | 62,1 $\pm$ 2,7          | 52,8 $\pm$ 2,8**     | 50,6 $\pm$ 2,9*                           |
| MEF75         | 58,6 $\pm$ 2,1          | 52,1 $\pm$ 2,1**     | 38,7 $\pm$ 2,2**#                         |

**Примечания:** \* -  $P < 0,05$  при сравнении со здоровыми лицами; 2\*\* -  $P < 0,01$  при сравнении со здоровыми лицами; # -  $P < 0,01$  при сравнении с больными БА.

Суточные колебания PEF у больных БА, сочетанной с ХНХ составили (35,8  $\pm$  3,5)%, у лиц с БА без наличия ХНХ - до (30,3  $\pm$  2,8)%,

что было, в среднем 1,2 раза выше показателей здоровых лиц. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом составила  $(32,9 \pm 2,9)\%$  у больных БА в сочетании с ХНХ и  $(31,7 \pm 3,7)\%$  у больных с БА без сопутствующего ХНХ.

УЗИ (рис. 1) у больных БА в сочетании с ХНХ выявляло утолщение стенки желчного пузыря в 88,9% случаях, увеличение его объема – у 95,1% человек, деформации в области тела и шейки – у 40,7% пациентов, наличие в желчном пузыре содержимого повышенной эхогенности – у 69,1% больных и нарушения сократительной функции желчного пузыря по гипотонически-гипокинетическому типу – во всех случаях.

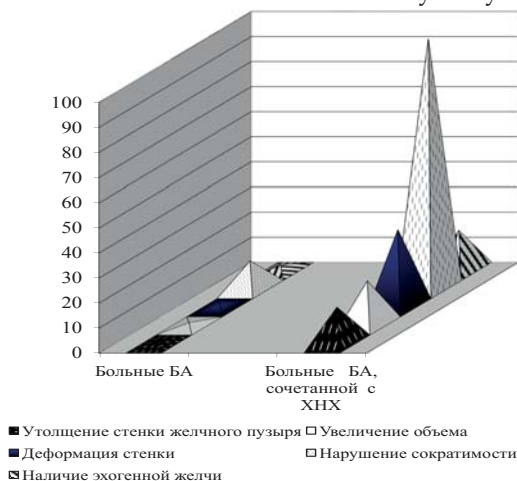


Рис. 1. Частота выявления изменений желчного пузыря у больных БА.

Показатель КЖ у больных БА в сочетании с ХНХ при поступлении в стационар по данным опросника AQ20 составлял -  $(12,4 \pm 0,6)$  баллов, и был выше в, среднем в 1,3 раза ( $P < 0,05$ ) по сравнению с пациентами без сочетания с ХНХ -  $(9,7 \pm 0,7)$  баллов, за счет ухудшения состояния психо-эмоциональной сферы больных и более выраженных проявлений основного заболевания.

### Выводы

1. БА, сочетанная с ХНХ характеризуется более выраженным бронхообструктивным (100% больных), астено-невротическим (97,5% пациентов) синдромами и наличием диспепсического синдрома (86,4% человек).

2. У больных БА, сочетанной с ХНХ наблюдаются более

выраженные, чем у больных бронхиальной астмой без сочетания с хроническим некалькулезным холециститом изменения функции внешнего дыхания.

3. У больных БА, сочетанной с ХНХ наблюдаются более выраженные, чем у больных бронхиальной астмой без сочетания с хроническим некалькулезным холециститом изменения клеточного и гуморального иммунитета

4. У больных БА, сочетанной с ХНХ наблюдаются изменения содержания провоспалительных цитокинов,  $\text{NO}_x$ , СМ, и более выраженные проявления синдрома эндогенной метаболической интоксикации.

5. У больных ББА, сочетанной с ХНХ отмечалось ухудшение качества жизни по сравнению с больными бронхиальной астмой за счет ухудшения состояния психо-эмоциональной сферы больных и более выраженных проявлений основного заболевания.

#### Литература

1. Бримкулов Н.Н. Валидизация русской версии опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой / Н.Н. Бримкулов, Paul W. Jones, A.Д. Калиева // Пульмонология. – 1999. – № 3. – С. 14-20.1999.

2. Водопьян А.В. Патологические изменения верхнего отдела пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой / А.В. Водопьян, Л.М. Барсукова, А.В. Башикатов // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 3. – С. 36-38

3. Гаврисюк В.К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / В.К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 11 (88). – С. 29-31.

4. Зінченко Т.М. Особливості перебігу та лікування персистуючої бронхіальної астми у поєднанні з хронічним холециститом у осіб жіночої статі: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Полтава, 2005. – 22 с.

5. Ігнатенко Г.А. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом / Г.А. Ігнатенко // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 68-70

6. Корабельников Д.И. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания органов пищеварения / Д.И. Корабельников, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 87-92.

7. Львова Л.В. Вплив поліоксидонію на динаміку перекисного окислення ліпідів і системи антиоксидантного захисту у хворих із хронічним некалькульозним холециститом на фоні вторинних імунodefіцитних станів / Л.В. Львова // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 91-93

8. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ, 2007. – с. 42-49.

9. Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит». – Київ, 2005.

10. Николайчик В.В. Способ определения „средних молекул“ / В.В. Николайчик [и др.] // Лаборат. дело. – 1991. – № 10. – С. 13-18.

11. Норе́йко В.А. Вплив бронхіту на стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний бронхіт, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом // Укр. мед. альманах. – 2004. – Т 7, № 4. – С. 98–99.

12. Рябенко Н.Б. Оптимізація лікування хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним необструктивним бронхітом: автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.02 “Внутрішні хвороби” / Неллі Борисівна Рябенко. – Луганськ, 2005. – 20 с.

13. Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации [Текст] / А.А. Тогайбаев [и др.] // Лаборат. дело. – 1988. – № 3. – С. 22-24.

14. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 2 (додаток). – С. 19-24.

15. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма-современные возможности и пути достижения контроля / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 18-20.

16. Яшина Л.А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной терапieresистентной бронхиальной астмы / Л.А. Яшина // Астма та алергія. – 2002. – №1. – С. 71–76.

17. Яшина Л.А. Астма-контроль / Л.А. Яшина, Н.Г. Горovenko, И.В. Гогунская // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 13-18.

18. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – National Institutes of Health National Heart Lung and Blood Institute, Revised, 2002.

#### Резюме

**Чуменко О.Г.** Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы, сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом.

Обследовано 129 больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения с сопутствующей патологией. Наиболее часто у обследованных лиц имело место сочетание бронхиальной астмы и хронического некалькулезного холецистита, которое выявлялось в 62,7% случаев. У этих больных дольше сохранялись клинические, лабораторные и инструментальные признаки заболевания, которые не полностью устранялись средствами базисной терапии, что требовало большего объема лечения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хронический некалькулезный холецистит.

#### Summary

**Chumenko O.G.** Clinico-pathogenetic features of bronchial asthma, combined with chronic noncalculous cholecystitis

Were examined 129 patients with bronchial asthma and combined pathology. Most often, the surveyed patients had a combination of bronchial asthma and chronic noncalculous cholecystitis, which was detected in 62.7% patients. These patients had longer clinical, laboratory and instrumental signs of the disease, which were not completely eliminated by means of basic therapy, which required more treatment's volume.

**Key words:** asthma bronchial, chronic noncalculous cholecystitis.

**Рецензент:** к.мед.н., доцент Ю.В. Сидоренко

**МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ, ВРЕМЕННО  
ПРОЖИВАЮЩИХ И ОБУЧАЮЩИХСЯ В ГУ «ЛГМУ»,  
СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ  
ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ  
ПАТОЛОГИИ**

**Я.П. Шатохина**

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

**Введение**

Хронические заболевания гастробилиодуоденальной зоны являются весьма распространенными. В структуре заболеваний верхнего отдела пищеварительного канала и билиарной системы занимают одно из ведущих мест [3,14,21]. В клинике внутренних болезней актуальна проблема закономерного объединения определенных заболеваний, в основе которых удастся выявить общность или близость этиологических и патогенетических факторов. При этом нозологическая синтропия (коморбидность) очень важна для научной и практической медицины. частая ассоциация сочетанной патологии желудка, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря это может быть, как патогенетическая связь, так и механическое сочетание [13]. В структуре патологии верхнего отдела пищеварительного канала наиболее частыми являются хронические гастриты, дуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки [1,16]. Известно, что заболевания органов пищеварения способствуют вовлечению в патологический процесс желчевыделительной системы, что сопровождается нарушением процессов секреции и выделения желчи. Существует мнение о едином процессе поражения желчного пузыря, при котором первоначально возникают функциональные поражения желчного пузыря в виде дискинезий, последовательно трансформирующиеся в органическую патологию [9,15]. Доказано, что заболевания билиарной системы наиболее часто сочетается с хроническим панкреатитом (94,83 %), гастродуоденитом (79,17 %) и гастроэзофагеальнорефлюксной болезнью (71,43 %) [19].

Подобная коморбидность в конечном счете ухудшает тяжесть состояния, увеличивает риск развития осложнений и потери трудоспособности. Прежде всего это связано с трудностями в выборе приоритетного диагноза и значительными финансовыми затратами на лечение. Основным из имеющихся у больного нескольких заболеваний правомерно считать ту нозологическую форму, которая сама по себе или вследствие своих осложнений обуславливает в настоящее время наибольшую угрозу трудоспособности и жизни больного и требует неотложного лечения [2,18, 23]. Поэтому проблема диагностики заболеваний желчевыводящей системы имеет не только медицинское, но и социальное значение [17,23].

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к неуклонному росту числа пациентов с органическими и функциональными заболеваниями билиарной системы, наряду с частой выявляемостью сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта [6]. Патология билиарного тракта занимает одно из центральных мест в современной гастроэнтерологии. Это обусловлено широким распространением как функциональных, так и органических заболеваний желчного пузыря и желчных путей [8,11,12]. По данным разных авторов, этой патологией страдают около 20–30% населения земного шара [10]. Больных с заболеваниями с органическими и функциональными заболеваниями билиарной системы, в среднем в 2 раза больше, чем больных язвенной болезнью, а среди женщин - в 10 раз [14]. На сегодняшний день в мире количество больных с различной билиарной патологией превышает 2 млрд человек. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс до 1 млн человек с тем или иным заболеванием билиарной системы. Не исключением является и Украина [7]. В последние годы в Украине отмечаются значительное увеличение заболеваемости билиарными поражениями и их распространенность. Так, в 2006-2008гг. Частота этой группы заболеваний увеличилась на 10,9%. В структуре общей заболеваемости (впервые выявленной патологии) в 2008г. частота хронического некалькулезного холецистита (далее – ХНХ) была аналогична таковой сахарному диабету [20]. В Российской Федерации патология желчного пузыря регистрируется у больных общетерапевтического стационара примерно в 5–10 % случаев. Заболеваниями желчевыводительной системы регистрируются 294человека на 100000населения, они составляют более 25 % (до 50 %) больных с патологией органов пищеварения [5,6,21,22].

Общая заболеваемость иностранных студентов Государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет» (далее - ГУ «ЛГМУ») по классу «Болезни органов пищеварения» занимает второе место в структуре заболеваемости в течение 5 лет, в период с 2009 по 2014 гг., и сохраняется на стабильном уровне первичной заболеваемости от 8% до 15,3%. В структуре заболеваний билиарной системы центральное место занимает хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) и составляет 36% от заболеваний гастробилиодуоденальной зоны. Поэтому изучение патологии желчного пузыря среди иностранных граждан, временно пребывающих на территории г. Луганска и обучающихся в ГУ «ЛГМУ», приобретает актуальности.

**Цель исследования:** оценка состояния здоровья иностранных студентов, которые временно проживали и находились на обучении в ГУ «ЛГМУ», для выявления медико-социальных особенностей.

#### **Методы и материалы исследования**

Проведение выкипировки амбулаторных карт (форма 025/у) и контрольных карт диспансерного осмотра (форма №030/о) и адаптированных валидизированных опросников пациентов. А также анализ отчетной документации: отчеты о результатах профилактических медицинских осмотров иностранных студентов ГУ «ЛГМУ» и аналитические справки о работе здравпункта для иностранных студентов ГУ «ЛГМУ» за периоды с 2009 г. по 2014 г. В исследование были привлечены официальные документы, предоставленные деканатом иностранных студентов ГУ «ЛГМУ».

Имеющиеся данные были проанализированы и распределены по возрастным группам, полу, национальному происхождению, наличием сочетанной гастроэнтерологической патологии и сопутствующей патологии, по образовательному уровню пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением программы Microsoft Excel и общепринятыми статистическими методами.

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

Всего за период 2009-2014 гг. по линии миграционного обмена с государствами из стран Африки и Азии прирост населения за счет иностранных студентов, временно прибывающих на территории г. Луганска и обучающихся в ГУ «ЛГМУ», ежегодно обновлялся и составлял более 2 тыс. человек, географически представляющих более 60 стран.

В период с 2009г. по 2014 г. контингент иностранных студентов, находящихся на обучении в ГУ «ЛГМУ» составил (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика контингента иностранных студентов/слушателей в  
ГУ «ЛГМУ» за 2009–2014 гг.**

| №  | Показатель                                           | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|----|------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| 1. | Студенты, магистранты                                | 2093 | 2192 | 2191 | 2362 | 2411 | 2221 |
| 2. | Аспиранты                                            | -    | -    | -    | 1    | 2    | 3    |
| 3. | Слушатели, в том числе<br>подготовительное отделение | 63   | 88   | 58   | 50   | 79   | 98   |
| 4. | академический обмен                                  | 13   | 20   | 52   | 62   | 77   | 87   |
| 5. | Итого                                                | 2169 | 2300 | 2364 | 2475 | 2569 | 2409 |

Рост контингента иностранных студентов обеспечивался в основном за счет аспирантов (прирост 300%); клинических ординаторов по линии академического обмена (112%); слушателей, в том числе подготовительное отделение (прирост от 50% до 100%), стабильная динамика среди студентов и магистрантов (100-110%).

Благодаря международному студенческому обмену приток иностранных студентов в учебные период 2012-2014гг. в основном наблюдался из стран Африки (35,6%) и Азии (48,8%). При этом около 30% иностранных студентов, временно прибывающих на территории г. Луганска, были граждане Республики *Нигерия*, 50% - граждане Республики *Индия* и только 1% - граждане Российской Федерации (РФ).

За указанный период под диспансерным наблюдением по поводу ХНХ было зарегистрировано 172 пациента, возрастом от 18 до 36 лет, средний возраст  $23 \pm 1,7$  лет, из них 82 (47,6%) пациента мужского пола и 90 (52,4%) пациента женского пола. Анализ по половому признаку показал, что пациенты женского пола преобладают над мужским лишь на 4,8%. Соотношение мужчины/женщины в среднем составило 1/1,1.

Представителей стран Африки составило 119 человек (69,1%) и стран Азии - 53 человек (30,9%). При этом, представителей стран Африки составили 45 мужчин (37,8%) и 74 женщин (62,2%), представителей стран Азии - 37 мужчин (69,8%) и 16 женщин (30,2%).

Разделение по возрасту по годам показал, что большинство больных с ХНХ было возрастом от 21 до 25 лет – 98 пациентов (56,9%). В этой ж возрастной категории количество мужчин составило 56% и женщин - 44 %. Представителей стран Африки и Азии составило примерно 60% и 40% соответственно.

В возрасте от 18 до 20 лет ХНХ страдали также 60% мужчин и 40% женщин. Обращает внимание, что представителей стран Африки и Азии также составило примерно 60% и 40% соответственно. Однако представителями стран Африки являлись преимущественно женщины, а мужчины – представителями стран Азии. В возрасте старше 25 лет наблюдалась тенденция к увеличению количества представителей стран Африки в соотношении 2/3 мужчин и 1/3 женщин, а представителей стран Азии - только женщин, при чем в единичном случае.

Изучение распределения пациентов с ХНХ и сочетанной патологией гастробилиодуоденальной зоны показало: в 133 (77,3%) случаях хронический гастродуоденит, при этом пациенты мужского и женского полов были представлены почти поровну, по расовой принадлежности большинство пациентов являются представителями стран Африки - 70%, но две и более нозологические формы - у 80 пациентов (60,1%) пациентов, из них по половому признаку преобладали мужчины над женщинами. При этом второе место занимала ГЭРБ - 28 случаев (34,7%) случаев. Значительный вес занимали язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки - 7 (8,8%) случаев и хронический панкреатит - 4 (5%) случаев. В единичных случаях ХНХ был сочетан с патологией печени в виде хронического гепатита и патология кишечника (1,5%).

Сопутствующие заболевания среди пациентов с ХНХ встречались 46 пациентов (34,5%) пациентов. У 7 пациентов (5,3%) зафиксировано два сопутствующих заболевания. Наиболее часто сопутствующая патология была представлена соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы и заболеваниями мочеполовой системы, что составило одинаково у 45,5% пациентов соответственно.

По составу взрослого населения иностранных граждан образовательный уровень пациентов с ХНХ более 80% составляют студенты 2, 3 и 4 курсов: под диспансерным наблюдением состояло 4,5% студентов I курса, II и III - по 22,7% и 27,3% соответственно, студентов IV курса – было отмечено наибольшее количество – 36,4%, а V курса состояло лишь 9,1%. Это объясняется организацией медицинского наблюдения и эффективного проведения профосмотров, активного применения, адаптированного валидизированного опросника для иностранных студентов ЛГМУ, качеством оказания медико-санитарной помощи; а также доверием к системе здравоохранения со стороны иностранных граждан, временно пребывающих на территории г. Луганска.

Длительность заболевания по данным анамнеза и учетной медицинской документации варьировала от 1 месяца до 3 лет и более. Практически 2/3 иностранных студентов имели продолжительность заболевания до 1 года, у каждого пятого стаж заболевания до 1 месяца, и лишь 5% имели стаж более 3 лет.

За указанный период все обучающиеся иностранные студенты были охвачены медицинскими профилактическими осмотрами. Проследив результаты периодических комплексных углублённых медицинских профилактических осмотров, имеем следующее: ХНХ был максимально выявлен при обращении за лечением и лишь единичные случаи имели место при профосмотре.

### Выводы

В результате анализа, проведенного среди пациентов здравпункта для иностранных студентов ГУ «ЛПМУ», которые состояли на диспансерном учете по поводу хронического некалькулезного холецистита выявлены следующие медико-социальные особенности:

1. Большинство иностранных студентов, страдающих ХНХ составляют возрастную группу от 21 до 25 лет.
2. Соотношение мужчины/женщины в среднем составило 1/1,1.
3. По расовой принадлежности большинство пациентов являются представителями стран Африки.
4. Образовательный уровень иностранных студентов более 80% составляют студенты младших курсов.
5. ХНХ чаще всего сочетается с патологией верхних отделов пищеварительного канала.
6. Среди сопутствующей патологии при ХНХ практически в половине случаев наблюдаются соматоформная дисфункции вегетативной нервной системы или заболевания мочеполовой системы.

### Литература

1. Андреев Д.Н. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) / Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский, А.С. Трухманов, И.В. Маев, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017. - Т.27, №1. - С. 4-11.
2. Верткин А.Л. Коморбидность [Электронный ресурс] / А.Л. Верткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. - 2013. - № 8. - URL: <http://www.lvrach.ru/2013/08/15435786/>.
3. Внутренние болезни: учебник / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. - М.; 2009. - Т. 2.
4. Волевач Л.В. Современные подходы к лечению заболеваний билиарной

системы у лиц молодого возраста с избыточным весом / Л.В. Волевач, Г.Я. Хисматуллина, Г.Р. Иксанова, М.А. Быченкова, А.Т. Газиева // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, №1. - С. 34-38.

5. Воротынец А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита / А.С. Воротынец // Лечащий врач [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2012/02/15435350/>.

6. Габбасова Л.В. Роль социальных факторов в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л.В. Габбасова // Актуальные вопросы экологии человека: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х т. (Уфа, 21-23 октября 2015 г.). - Уфа, 2015. - С.50-55.

7. Губская Е.Ю. Роль и место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронической патологии печени и гепатобилиарной системы / Е.Ю. Губская // Гастроэнтерология. Фармакотерапия. - 2013. - №2 (168).

8. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря. Диагностика. Лечение / А.А. Ильченко // Consilium-medicum. Экстра-выпуск. - 2003. - С. 6-8.

9. Лоранская И.Д. Билиарные дисфункции и их профилактика / И.Д. Лоранская, М.Л. Кукушкин, Н.А. Панина // Экспер. и клин. гастроэнтерол. - 2011. - № 5. - С. 48-52.

10. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта : [пособие] / И.Д. Лоранская. - М. : Форте принт, 2013. - 92 с. : ил.

11. Маев И.В. Заболевания желчевыводящих путей и печени: лечение препаратом гепабене / И.В. Маев, Е.Д. Саечникова // Фарматека. - 2004. - № 5. - С. 28-31.

12. Маев И. В. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: учебное пособие / Маев И. В., Самсонов А. А., Салова Л. М. и др. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.

13. Наумова Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 5. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25301>.

14. Ногаллер А.М. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей / А.М. Ногаллер // Клин. мед. - 1991. - Т. 69, № 12. - С. 91-100.

15. Радченко В. Г. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева, С.И. Ситкин. - СПб: Спецлит, 2011. - 526 с.

16. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко и др. - Киев, 2000.

17. Холестатические заболевания печени. Урсофальк : практ. рук. / Волкер Флеркемайер. - [Б. м.: б. и.], 2008. - 96 с.

18. Циммерман Я.С. Болезнь как явление природы человека: к пониманию и развитию философского наследия В.Х. Василенко. Часть I / Я.С. Циммерман, А.С. Димов // Клиническая медицина. - 2014. - № 3. - С. 10-19.

19. Щербиніна М.Б. Варіанти розладів біліарної моторики в разі поєднання з іншими хворобами травної системи та їхній взаємозв'язок із функціональним станом вегетативної нервової системи / М. Б. Щербиніна, С. В. Вагін, Е. І. Литвяк // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 6. - С. 38-45.

20. Щербиніна М.Б. Епідеміологічний аналіз поширеності та захворюваності на жовчокам'яну хворобу в Україні / М.Б. Щербиніна, М.І. Бабец // Охорона здоров'я України. - 2008. - №1 (29). - С. 67-71.

21. Al-Homaidhi H.S. Biliary dyskinesia in children / H.S. Al-Homaidhi // *Pediatr. Surg. Int.* - 2002. - Vol. 18, № 5-6. - P. 357-360.

22. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / P.B. Cotton, G.H. Elta, C.R. Carter [et al.] // *Gastroenterology*. - 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.

23. Defining comorbidity: implications for the understanding of health and health services / J.M. Valderas, B. Starfield, B. Sibbald [et al.] // *Ann. Fam. Med.* - 2009. - Vol. 7(4). - P. 357-363. doi: 10.1370/afm.983.

### Резюме

**Шатохіна Я.П.** Медико-соціальна характеристика іноземних студентів, временно проживаючих і навчаючихся в ГУ «ЛГМУ», страждаючих хронічним некалькульозним холециститом на фоні коморбідної патології.

В клініці внутрішніх болізей актуальна проблема закономірного об'єднання визначених захворювань, в основі яких вдається виявити общність или близость етіологічних і патогенетичних факторів. В останні десятиліття спостерігається зростаюча тенденція до неуклонного зростання числа пацієнтів з органічними і функціональними захворюваннями біліарної системи, наряду з частой виявляемостью супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Проведена оцінка стану здоров'я іноземних студентів, які временно перебували на території г. Луганська і навчалися в ГУ «ЛГМУ», і состояли на диспансерному учеті по поводу хронічного некалькульозного холецистита поєднаного з патологією гастродуоденальної зони на період навчання. Були виявлені характерні медико-соціальні особливості: більшість пацієнтів являються представниками країн Африки і являлись в 80% студентами молодших курсів.

**Ключові слова:** хронічний некалькульозний холецистит, іноземні студенти, коморбідність.

### Summary

**Shatokhina Y.P.** Medico-social characteristics of foreign students temporarily residing and studying at the SG "LGMU" suffering from chronic non-calculous cholecystitis against the background of comorbid pathology.

The internal medicine urgent problem law-association of certain diseases, based on which it is possible to identify common or similar etiology and pathogenesis factors. In recent decades there has been a clear trend to a steady increase in the number of patients with organic and functional diseases of the biliary system, along with the frequent comorbidity detectability of the gastrointestinal tract. The assessment of the health status of foreign students temporarily residing and studying at the SG "LGMU" and who were registered at the chronic non-calculous cholecystitis combined with pathology of the gastroduodenal zone for the period of study was carried out. Specific medico-social features have been identified most patients are from Africa and were 80% of junior students.

**Key words:** chronic non-calculous cholecystitis, foreign students, comorbidity.

**Рецензент:** к.мед.н., доцент І.А. Шаповалова

## 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 A4 (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, 2020. - Выпуск 4 (160). - 174 с.**

**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-letiya 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, доцент Ю.В. Сидоренко

Контактный телефон: 072-130-60-93

Электронный адрес для направления статей:

[siderman1978@mail.ru](mailto:siderman1978@mail.ru)

Подписано к печати 09.10.2020 г.

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

Печать **RISO**. Условн. печатн. листов 18,4.

Тираж 100 экз. Заказ 121

Цена договорная.