

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов
(главный редактор),
А.В.Глазунов,
Ю.С.Голов
(зам. главного редактора),
Н.М.Кузин,
В.И.Маколкин,
А.И.Мартынов,
Л.К.Мошетова,
Л.И.Ольбинская,
А.И.Синопальников
(зам. главного редактора),
Н.А.Федоров,
Н.И.Фролов,
А.И.Хазанов
(научный редактор),
И.Л.Халиф,
Э.Г.Щербакова

Учредитель:

Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

Издательский дом «М-Вести»

Тираж 2600 экз.

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.
(№014612)

Подписные индексы:

71842 – для индивидуальных
подписчиков

38039 – для предприятий и
организаций (по объединенному
каталогу «Подписка-2002», том I)

КМ 1001 – для индивидуальных
подписчиков

КМ 1002 – для предприятий и
организаций (по Российскому
медицинскому каталогу)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, д.10
Тел./факс: (095)946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74,
журнал «Российские
медицинские вести»

E-mail: georgeormv@mtu-net.ru
rm-vesti@mtu-net.ru

«Russian Medical News»
Address of Editorial Office:
Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка
на журнал обязательна
Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Труд и человеческий гений способны решить
многие проблемы (Интервью президента РАМН
В.И. Покровского)

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении
артериальной гипертензии и хронической
сердечной недостаточности

Перспективы лабораторной диагностики
хронических воспалительных
и аутоиммунных болезней человека

Роль здорового образа жизни в стратегии охраны
здоровья населения

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит

Неинвазивная вентиляция легких у больных
с острым инфарктом миокарда

Доброкачественные объемные образования
лица и шеи

Геномика, протеомика и биоинформатика – науки
XXI столетия

Проблема врожденных пороков сердца:
современное состояние и перспективы решения

Молекулярная онкология – новые подходы
и тенденции развития

Актуальная тема

- Покровский В.И.
Труд и человеческий гений способны решить многие проблемы 4

Лекции, обзоры

- Гаджиев А.Н., Иванова С.В., Томаева Ф.Э., Мещарякова Н.К.
Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности 10
- Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В.,
Новинский А.А., Мельников О.А.
Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии 15
- Насонов Е.Л.
Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека 20
- Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Новожинов В.Г.
Chlamydomydia pneumoniae и *Mycoplasma pneumoniae* в этиологической структуре хронических обструктивных болезней легких, вопросы антимикробной терапии 27

Мнение специалиста

- Оганов Р. Г., Шальнова С.А., Масленникова Г.Я., Деев А.Д.
Роль здорового образа жизни в стратегии охраны здоровья населения 34

Исследования

- Хазанов А.И.
Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит 38
- Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Титченко Л.И., Савельев С.В.,
Гришин В.Л., Яковлева Н.И.
Пролапс митрального клапана как один из фенотипических маркеров генерализованной дисплазии соединительной ткани у женщин с выпадением половых органов 41
- Грачев С.П., Шилов А.М., Розин А.Н.
Неинвазивная вентиляция легких у больных с острым инфарктом миокарда 47
- Винников А.К.
Доброчастные объемные образования лица и шеи 51
- Долидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б., Шишло В.К., Выренков Ю.Е.
Экспериментальное обоснование целесообразности применения лимфотропной антибиотикотерапии при воспалительных процессах в щитовидной железе 56

Опыт клинициста

- Цветкова О.А., Буянова О.Е., Завражина И.Н., Шаркова Ю.В.
Облитерирующий бронхит с организуемой пневмонией 60
- Святов И.С., Шилов А.М., Мельник М.В., Гаврина В.Н.
Дефицит магния и сердечная недостаточность 64

В Президиуме РАМН

- Арчаков А.И.
Геномика, протеомика и биоинформатика – науки XXI столетия 69
- Бокерия Л.А., Подзолков В.П.
Проблема врожденных пороков сердца: современное состояние и перспективы решения 70
- Киселев Ф.Л.
Молекулярная онкология – новые подходы и тенденции развития 72

Actual theme

- Pokrovsky V.I.*
Labour and human genius can solve many problems 4

Lectures, reviews

- Gadzhiyev A.N., Ivanova S.V., Tomayeva F.E., Mescheryakova N.K.*
Angiotensin-II receptor antagonists in the treatment of arterial hypertension and chronic heart failure 10
- Ostroumova O.D., Mamayev V.I., Nesterova M.V., Novinsky A.A., Mel'nikov O.V.*
The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the daily profile of blood pressure at essential arterial hypertension 15
- Nasonov Ye.L.*
Perspectives of laboratory diagnostics of chronic inflammatory and autoimmune human diseases 20
- Hamitov R.F., Palmova L.I., Novozhenov V.G.*
Chlamydomydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in the Aetiology of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, Questions in Antimicrobial Therapy 27

Opinion of a specialist

- Oganov R.G., Shal'nova S.A., Maslennikova G.Ya., Deyev A.D.*
The role of healthy life style in the strategy of the population health care 34

Investigations

- Khazanov A.I.*
Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis 38
- Smolnova T.Yu., Buyanova S.N., Titchenko L.I., Saveliev S.V., Grishin V.L., Yakovleva I.I.*
Mitral valve prolapse as one of the phenotypic markers of generalized dysplasia of connective tissues in patients with prolapse of genital organs 41
- Grachev S.P., Shilov A.M., Rozin A.I.*
Non-invasive lung ventilation in patients with acute myocardial infarction 47
- Vinnikov A.K.*
Benign space-occupying lesions of the face and neck 51
- Dolidze D.D., Mumladze R.B., Shishlo V.K., Vyrenkov Yu.Ye.*
Experimental rationale of lymphotropic antibiotic therapy at thyroid gland inflammation 56

The clinician's experience

- Tsvetkova O.A., Buyanova O.Ye., Zavrzhina I.N., Sharkova Yu.V.*
Combination of bronchiolitis obliterans with organized pneumonia 60
- Svyatov I.S., Shilov A.M., Mel'nik M.V., Gavrina V.N.*
Magnesium deficiency and heart failure 64

In the Presidium of the RAMS

- Archakov A.I.*
Genomics, proteomics and biocomputer science – the XXI century's sciences 69
- Bokeriya L.A., Podzolkov V.P.*
Problem of inborn valve lesions: state-of-the-art and future perspectives 70
- Kiselev F.L.*
Molecular oncology – new approaches and tendencies of development 72



Покровский Валентин Иванович – президент Российской академии медицинских наук, академик РАМН, профессор, лауреат Государственной премии

Труд и человеческий гений способны решить многие проблемы

– Валентин Иванович! Вы бесценно возглавляете Российскую академию медицинских наук более 10 лет. Вряд ли эти годы можно отнести к наиболее благоприятным в истории академии. И тем не менее, в условиях резкого недофинансирования научные коллективы успешно решают многие фундаментальные проблемы медицинской науки и задачи научно-прикладного характера в интересах практического здравоохранения. Как удается удержать или привлечь к работе одаренных ученых?

– Вы правы, это были наиболее трудные годы с момента основания академии, если не считать военные (1944–1945) и послевоенные годы. Трудности истекшего десятилетия были многоплановыми. Они касались организационных, правовых, кадровых, финансовых и других вопросов. Бюджетное финансирование научных исследований в отдельные годы составляло 15–20% от необходимого для выплаты только заработной платы. Практически не было средств на приобретение аппаратуры и оборудования, реактивов, других расходных материалов. Мы не могли в полной мере оплатить коммунальные платежи. Начался отток специалистов за рубеж. Среди уехавших преобладали высококвалифицированные ученые в области биохимии, генетики, биологии, фармакологии, лучевой диагностики. Всего академию покинули около 2000 молодых перспективных сотрудников.

Знаковым событием явился Указ Президента Российской Федерации 1992 г. «О преобразовании Академии медицинских наук СССР в Российскую академию медицинских наук». Согласно Указу, РАМН стала правопреемником АМН СССР, но самое главное она стала самостоятельной, самоуправляемой высшей медицинской организацией, имеющей государственный статус. На академию были возложены функции органи-

зации и координации медицинской науки в Российской Федерации, определение и разработка важнейших направлений фундаментальной и прикладной медицины, подготовки научных кадров. Это стало большой победой президиума РАМН и ее членов, поскольку некоторые горячие головы в то время хотели превратить академию из штаба медицинской науки в дискуссионный клуб.

В период безудержных дискуссий начала 90-х годов начался лавинообразный процесс образования общественных академий. В настоящее время их более 100. Этот процесс привел к девальвации звания академика, так как эти титулы общественные академии начали присваивать даже лицам, не имеющим ученых степеней и званий (чиновникам, бизнесменам и др.).

В этих условиях основной задачей было сохранение научного потенциала академии, сохранение научных школ, научных направлений. Эта задача была решена благодаря совместным усилиям президиума, директоров НИУ, членов академии.

В прежние годы жесткая регламентация хозяйственной деятельности руководителей учреждений академии не позволяла им проявлять инициативу. Поэтому отказ от непомерной опеки руководителей академических институтов я расцениваю как чрезвычайно важный момент. Если бы в свое время не состоялось такое решение, а противников было достаточно, – то к сегодняшнему моменту половина научных коллективов перестала бы существовать.

Люди стали искать и нередко находить выход из трудного экономического положения, в котором оказалась не только академическая медицинская наука. Где-то пошли на обоснованное сокращение штатного состава институтов, где-то нашли возможность сдать освободившиеся площади в аренду, где-то взяли за решение федеральных и региональных задач по договорным темам, ко-

му-то удалось получить гранты под выполнение работ определенной научной тематики. Ученые академии ежегодно на конкурсной основе получали 150–200 грантов. Полученные таким образом дополнительные средства использовали не только для хозяйственных нужд, но и на закупку оборудования, реактивов, решения многих очень острых проблем, в том числе связанных с выживанием научных коллективов. Например, НИИ медицины труда, возглавляемый академиком РАМН Н.Ф. Измеровым, успешно сотрудничает с различными государственными и коммерческими структурами по изучению экологической обстановки в регионах и выработке рекомендаций по ее улучшению.

НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко (директор – академик РАМН О.П. Щепин) провел очень интересные и полезные исследования по рациональному использованию коечного фонда стационаров и более эффективной работе учреждений поликлинического звена. Оказалось, что во многих местах за счет оптимизации организации работы без ущерба качеству оказания медицинской помощи число медицинских работников можно сократить на 15–20%. Еще раз было подтверждена правильность положения общей концепции о том, что основным звеном лечебно-диагностической работы является поликлиническое. Люди научились более бережно относиться к расходованию средств. Все это в целом и позволило академической науке выжить.

В настоящее время в Российской академии медицинских наук состоит 210 действительных членов и 244 члена-корреспондента. В РАМН активно функционируют 58 научных центров и НИУ, 35 академических групп.

Деятельность академии охватывает широкий круг вопросов. В их числе: проведение фундаментальных и прикладных исследований; подготовка научных кадров и врачей-практиков высшей квалификации; организация научных мероприятий, международное сотрудничество и др. Основной задачей является определение стратегии развития фундаментальных научных медицинских направлений и их приоритетности, организация и координация исследований по экспериментальной, клинической и профилактической медицине с учетом требований практического здравоохранения и теоретических положений медицинской науки.

На VIII сессии РАМН (1999 г.) были определены следующие приоритетные направления фундаментальных медико-биологических исследований до 2005 г.:

- генодиагностика и генотерапия;
- клеточные мембраны в норме и патологии;
- интегративная деятельность нервной системы в норме и патологии;
- молекулярные механизмы узнавания в норме и патологии;

– наследственность и изменчивость возбудителей инфекционных болезней;

– адаптационно-компенсаторные механизмы и процессы выздоровления в различных экологических и климатогеографических условиях.

Оправдало себя и реформирование сети НИУ. Мелкие НИУ объединены в научные центры, а некоторые маломощные упразднены. Было закрыто около 150 лабораторий. В результате проведенных мероприятий штатное расписание НИУ академии уменьшилось примерно на 1500 единиц. Вместе с тем удалось сохранить все научные направления и, что особенно важно, – научные школы. Ведь научные школы, возглавляемые крупными учеными, являются центрами кристаллизации молодых сотрудников, своеобразным стержнем, опорой научных коллективов.

Важное направление деятельности академии – образование региональных научных центров. Работая под руководством РАМН и при финансовом обеспечении администрации субъектов федерации они решают многие региональные медицинские проблемы, в том числе связанные с климатогеографическими особенностями страны (Крайнего Севера, Сибири, Урала, аридных зон и др.). За последние пять лет были организованы 14 таких центров в Перми, Екатеринбурге, Уфе, Сыктывкаре, Якутске, Курске, Петрозаводске, Краснодаре и др.

Очень большая тема – выезд ученых за рубеж. Что произошло в большинстве научно-исследовательских институтов РАМН за последние 10–12 лет? Они лишились «среднего» слоя ученых, опытных и наиболее одаренных сотрудников, которые хорошо освоили новейшие технологии проведения научных исследований, знают современную технику и умеют на ней работать. Таким ученым создают на Западе хорошие условия, поэтому многие из них уезжают. Если не на постоянное жительство, то на работу по контракту в длительные, многократно повторяющиеся командировки. Остались в основном ученые-руководители, большинство из которых старше 60 лет, и молодые ученые, не имеющие должного опыта научных наработок. Наш парк экспериментальной техники устарел на 10–15 лет. Мы обязаны найти средства для обновления этой базы, иначе проводить исследования на более-менее приличном уровне мы просто не в состоянии.

Какой выход? Можно надеяться на получение дополнительных средств из бюджета. Но мы предлагаем и свои варианты решения проблемы. Мы нашли инвестора в Испании, который готов выделить кредит 400 млн долларов США на выгодных для нас условиях. Во время встречи с Президентом России В.В. Путиным я доложил о сложившейся ситуации. С его стороны было проявлено понимание и озабоченность существующим положением дел и как результат поддержка и одобрение предлагаемых действий, включающих и получение кре-

дита. Но на уровне чиновников Минэкономики этот вопрос решить не удастся. Они приводят массу аргументов, блокирующих наши предложения и не позволяющих получить столь нужные для российской медицинской науки средства.

Мы должны четко понять, что институты не в состоянии самостоятельно решать вопросы, связанные с приобретением современной дорогостоящей аппаратуры, без которой нельзя решать серьезные научные задачи.

Ведь что получается: на приобретение лечебно-диагностической аппаратуры для практического здравоохранения кое-что от Правительства Министерству здравоохранения удается получить, а вот на аппаратуру для исследовательских целей денег нет. То есть, по сути, это означает, что мы живем сегодняшним днем и совсем не хотим думать о дне завтрашнем. Это недальновидная политика.

– Как Вы оцениваете результаты и перспективы научно-исследовательской работы в учреждениях РАМН? В каких областях медицинской науки и практики достижения отечественных ученых являются приоритетными, какие институты, научные коллективы работают на уровне лучших зарубежных институтов и клиник?

– Порой приходится удивляться самоотверженности российских ученых. Хочется низко поклониться им за бескорыстный труд и научное подвижничество. Несмотря на серьезные трудности с финансированием, ученые академии постоянно держат в поле зрения направления научных исследований, ориентированные на борьбу с наиболее социально значимыми заболеваниями.

В последние годы разработаны новые принципы создания фармацевтических средств с заданными свойствами, более совершенных вакцин, сывороток, диагностикумов. Так, освоено промышленное производство ряда препаратов, разработанных учеными НИУ РАМН: гизадепама – дневного транквилизатора, мексидола – антиоксиданта для неврологической практики, фосфоглива – гепатопротектора и иммуностимулятора, проходят клинические испытания транквилизатор фобазол, средство от мигрени – тропоксан и многие другие.

Разработаны иммуноферментные тест-системы для диагностики паротита, кори, ВИЧ-инфекции, цитомегаловирусной и герпетической инфекции и др.

Получены новые данные о патогенезе острых и хронических форм ишемических поражений головного мозга, что явилось основой для дифференцированного лечения и профилактики этих состояний.

Больших успехов достигли исследования в области нейрохирургии, в таких ее разделах, как сосудистая патология, лечение опухолей глубинных структур мозга, основания черепа и последствий черепно-мозговых травм.

Существенно расширился спектр малотравматичных хирургических методов – микрохирургии, эндохирургии, рентгеноэндоваскулярной хирургии. Кардиохирурги все более успешно лечат врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмии, сердечную недостаточность у больных различного возраста, включая новорожденных.

Развитие профилактического направления исследований связано с разработкой актуальных проблем экологии человека, минимизации отрицательного влияния на его здоровье производственной и окружающей среды, алиментарных факторов, возбудителей инфекционных заболеваний и т. д.

– За последние 15–20 лет произошло качественное обновление знаний во многих областях фундаментальной медицинской науки и практики: биомедицина, генетика, трансплантология и др. Как Вы оцениваете вклад и уровень работы отечественных ученых, научных коллективов РАМН в этих областях?

– Действительно последняя четверть XX века характеризовалась серьезными достижениями в молекулярной биологии и биотехнологии, молекулярной генетике, компьютерных и информационных технологиях. Появились новые дисциплины на стыке различных фундаментальных наук, таких, как генодиагностика и генотерапия, нейровизуализация, онко- и нейроиммунология, нейротрансплантация, фармакогенетика. Это позволило осуществлять научно-исследовательские работы в области ДНК-исследований, изучения рецепторов мозга и органов репродуктивной системы, пептидных нейрональных факторов роста, молекулярных маркеров различных патологических процессов, разрабатывать новые лечебные и реабилитационные технологии.

«Методическая революция» в молекулярной биологии и современных биотехнологиях, молекулярной генетике, компьютерных и информационных технологиях потребовала переосмысления многих устоявшихся представлений, касавшихся практически всех теоретических и прикладных разделов медицины.

К началу XXI века была прочитана полная нуклеотидная последовательность генома человека. Геномика явилась настоящим триумфом целого раздела биологической и медицинской науки.

В середине 90-х годов в биологии возник новый раздел – протеомика, выявляющий качественный и количественный состав белков, синтезируемых клеткой.

Очень высоко оцениваю результаты работы в этой области коллектива НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (директор – академик РАМН А.И. Арчаков). Именно белковые структуры являются регуляторами деятельности всех органов и систем человека. Это очень большое и важное направление науки. Создан Центр, куда вошли

научные коллективы РАМН, РАН, Министерства здравоохранения, Министерства медицинской промышленности и торговли. Это позволит не только объединить усилия ученых, но и более эффективно использовать материальные средства для решения фундаментальной научной задачи.

Для эффективной обработки огромных массивов информации потребовалось развитие биоинформатики, объединяющей молекулярную и компьютерную технологии.

Очевидно, что геномика, протеомика и биоинформатика будут олицетворять будущее науки о жизни, по крайней мере, в первой половине XXI века. Получили развитие токсикогеномика, нутригеномика, изучающие изменения экспрессии генов под влиянием токсических агентов и пищевых веществ.

Не меньшее значение имеет приоритет русских ученых Максимова, Фриденштейна и Черткова, занимающихся изучением способности стволовых клеток ткани взрослого организма дифференцироваться в специализированные клетки различных тканей, что также весьма перспективно для клинических дисциплин. К сожалению, развитие исследований в этом направлении требует использования дорогостоящей аналитической аппаратуры и подготовки специалистов соответствующего профиля.

Передовые позиции в мире мы, безусловно, занимаем в области кардиологии и кардиохирургии. Очень многие клиники и центры не только Москвы, но и других городов России по оснащению и степени профессиональной подготовки специалистов работают на самом высоком уровне.

Серьезные подвижки происходят в области трансплантологии, в частности пересадки печени. Вряд ли можно говорить о первенстве отечественной медицинской наука в целом, но то, что по многим направлениям мы не отстаем от наших зарубежных коллег, — это уже можно считать неплохим результатом работы в столь непростое время.

— Одним из основных показателей благополучия общества является продолжительность жизни населения. По этому показателю мы занимаем в мире место в середине второй сотни. С 1992 г. в России наблюдается крайне негативная демографическая ситуация — смертность превышает рождаемость, причем без какой-либо тенденции к улучшению. Не кажется ли Вам, что это обстоятельство требует корректировки деятельности академии в сторону преодоления столь опасной для России демографической ситуации? Может быть эта проблема могла бы стать темой проведения одной из ближайших сессий РАМН, нескольких крупных медицинских форумов?

— Демографическая проблема для России начала заметно проявляться на рубеже 80–90 годов снижением рождаемости. Эта тенденция имеет ме-

сто и в большинстве развитых стран. Однако в начале 90-х годов в России наметилось выраженное снижение рождаемости при одновременном увеличении смертности.

Средняя продолжительность жизни в 1999 г. достигла 65,9 года, причем у мужчин она стала равняться 59,8 года, а у женщин — 72,2. Мужчины в России живут в среднем на 10–15 лет, а женщины на 6–8 лет меньше, чем в экономически развитых странах. Особую тревогу вызывает то, что серьезно возросла смертность трудоспособного населения. Причем смертность мужчин была в 4 раза выше, чем у женщин. Все это привело к тому, что за 8 лет численность населения России суммарно уменьшилась на 2,8 млн человек, или на 2%. По мнению многих специалистов, режим воспроизводства населения во многих регионах близок к критическому. Эти факты получили широкое распространение и были предметом серьезного обсуждения на парламентских слушаниях в Государственной думе. Во многом они обусловлены социально-экономическими причинами. Вопросы состояния здоровья населения Российской Федерации в той или иной форме неоднократно обсуждались на сессиях общего собрания академии.

Но Вы правы, в ближайшее время, видимо, этой проблеме необходимо посвятить целиком сессию общего собрания академии. Вместе с тем следует подчеркнуть, что здоровье людей только на 10–15% зависит от усилий практикующего врача. Остальное лежит в сфере образа и условий жизни, наследственности и пр.

— Одной из важнейших проблем, крайне негативно сказывающихся на состоянии здоровья и продолжительности жизни, являются вирусные поражения печени. В последние годы специалисты отмечают утяжеление исходов данной патологии и связывают это с сочетанным влиянием на печень как специфических (гепатотропная вирусная инфекция), так и неспецифических факторов (алкоголь, ВИЧ-инфекция и др.). Надо полагать, что эта проблема в ближайшие годы еще больше актуализируется. Может быть, есть смысл провести под эгидой РАМН всероссийскую конференцию с привлечением ведущих отечественных и зарубежных ученых, занимающихся этими вопросами? Как Вы относитесь к бесплатной вакцинации детей, в первую очередь в семьях с низким уровнем доходов?

— Предполагается, что одной из важнейших проблем XXI века будет проблема новых и возвращающихся инфекционных болезней. Только в последние десятилетия описано более 30 ранее неизвестных инфекционных болезней, многие из которых представляют высокую эпидемиологическую опасность. Достаточно назвать группу африканских геморрагических лихорадок, вирусный легоч-

ный синдром Ханта, болезнь легионеров, ВИЧ-инфекцию, прионовые болезни. В настоящее время выделены и идентифицированы цитопатогенные антигеноактивные варианты вируса гепатита С, обладающие высокой продуктивной активностью в культурах клеток различного происхождения. Эти варианты вирусов могут быть использованы для разработок диагностических и профилактических препаратов.

Учитывая особую значимость проблемы гепатита, в июне текущего года состоялась конференция, на которой ведущие отечественные и зарубежные ученые обсудили проблемы профилактики, диагностики и лечения больных с данной патологией. Судя по всему, в процессе изучения роли микроорганизмов в патологии человека и животных нас ожидает еще немало открытий. При многих болезнях, ранее считавшихся неинфекционными, выявляется инфекционный агент.

Новую главу инфекционной патологии представляют так называемые медленные инфекции. В мае 2000 г. на конференции в Токио «Переход к стабильности в XXI веке», в работе которой приняли участие представители 60 академий наук и академий медицинских наук мира, намечена как одна из основных тематика сотрудничества по проблеме новых инфекционных болезней, устойчивости к антибиотикам и разработки вакцин.

– Как Вы смотрите на то, чтобы специалистами Минздрава и РАМН был составлен список наиболее важных и эффективных лекарственных средств (100–150 наименований), которые мы вынуждены в силу необходимости закупать за границей, но выпуск которых должен быть освоен отечественной промышленностью в ближайшие годы. Такая программа, безусловно, должна быть утверждена и курироваться Правительством России, но и внедряться в жизнь она должна при самом активном и непосредственном участии ученых РАМН.

– Лекарственное обеспечение – одна из важнейших составляющих лечебной работы. К сожалению, в начале 90-х годов ранее действовавшая система лекарственного снабжения в лечебно-профилактических учреждениях была разрушена, а государственная система производства, ценообразования и контроля качества лекарственных средств была фактически ликвидирована.

Резкий переход к рыночным отношениям выявил несостоятельность законодательной и нормативной базы лекарственного обеспечения учреждений практического здравоохранения. Децентрализация системы снабжения, развитие негосударственных фармацевтических организаций и предприятий привели к вытеснению российских производителей зарубежными фирмами, снижению производства отечественных относительно дешевых и доста-

точно эффективных медикаментов. На Российский фармацевтический рынок хлынул поток дорогих импортных лекарств и, конечно, создал много проблем для населения. Особенно пагубно это отразилось на работниках бюджетной сферы, пенсионерах и других лицах с низкими доходами.

В настоящее время нуждаемость населения в приобретении лекарств по рецептам и потребность в них учреждений здравоохранения в среднем по стране составляет порядка 60%. Такое положение становится все более нетерпимым. Потребовалась разработка эффективной государственной политики лекарственного обеспечения, направленной на предоставление гражданам достаточного ассортимента лекарственных средств по доступным ценам.

Формирование этой политики было определено концепцией «Программы развития системы лекарственного обеспечения здравоохранения и населения Российской Федерации», принятой коллегией Минздрава России в 1999 г. Она предусматривает четырехуровневую систему государственных гарантий, смысл которой состоит в создании федеральных и региональных резервов лекарственных средств для оказания экстренной помощи, обеспечения льготных категорий граждан, получающих бесплатные лекарства по федеральным стандартам. Аналогичные стандарты предполагается осуществить на региональном уровне. И, наконец, снабжение лекарствами на компенсационной основе, предусматривающей доплату населению за приобретаемые медикаменты сверх федеральных и территориальных стандартов.

Такова в общей форме концепция обеспечения лекарствами в ближайшем будущем. Конечно, предстоит еще много сделать, опираясь как на уже действующие законы и постановления Правительства, так и на основе создания новой полноценной правовой базы.

– Как Вы оцениваете современную систему и уровень подготовки врачей, состояние отечественного здравоохранения, те изменения, которые произошли в нем за последние полтора десятка лет?

– В последнее десятилетие удалось сохранить отечественные традиции медицинского образования, которые были заложены на протяжении целой эпохи становления здравоохранения России. Положительную роль сыграла политика интеграции медицинской науки и образования. Практически она осуществляется тем, что ряд кафедр вузов базируются в НИУ РАМН, а директора НИУ часто являются заведующими кафедр вуза. Это обеспечивает быстрое внедрение в программы обучения результатов научно-исследовательских работ.

Для повышения эффективности подготовки специалистов необходимо более активно внедрять стандарты послевузовского образования и лечебной работы, совершенствовать программы обуче-

ния, своевременно дополнять их достижениями науки. Учитывая тенденции лечебно-профилактической работы в условиях рыночной экономики, больше внимания уделять подготовке семейного врача и врача общей практики.

В настоящее время медицинские технологии, лекарственные и диагностические препараты становятся все более дорогими, поэтому недостаточное финансирование здравоохранения серьезно осложняет лечебную работу, и особенно качество ухода за тяжелыми больными.

– Одной из причин высокой смертности в России, несомненно, является высокий уровень алкоголизации населения.

– Да, это так, но вопрос нужно ставить несколько шире, здесь и алкоголь, и наркотики, и курение, другие факторы риска, такие, как стресс, гипокинезия, особенно их сочетание. Россия, к сожалению, занимает одно из первых мест в мире по потреблению алкоголя. В среднем на душу населения в нашей стране приходится примерно 14,5 литра чистого алкоголя в год. По мнению специалистов ВОЗ, более 8 литров считается уже опасным. Правда, в последнее время наметилось некоторое снижение потребления россиянами крепких напитков. Однако показатели находятся еще на высоком уровне и трактовать такое снижение как положительную тенденцию вряд ли оправданно, тем более, что продолжается рост обращения населения в наркологические учреждения по поводу алкогольных психозов. Остро стоит вопрос отравления суррогатами алкоголя.

Число наркоманов, находящихся под наблюдением наркологических диспансеров, за последние 10 лет увеличилось в 7,5 раза. Особенно беспокоит широкое распространение наркоманий среди подростков. Их количество за 10 лет возросло в 13,6 раза. Лишь 5–10% наркоманов удается вылечить, если принять меры на самых ранних стадиях.

Растет наркомания среди женщин. Среди алкоголиков и наркоманов отмечается заметный рост заболеваний гепатитами В и С, СПИДом, туберкулезом.

Негативная тенденция – резкое увеличение количества курящих табак. При длительном курении уровень смертности среди курильщиков втрое выше, чем у некурящих, независимо от возраста.

Эти факты вызывают глубокую озабоченность и требуют принятия незамедлительных мер как по линии формирования здорового образа жизни, так и по санитарно-просветительным, организационным и правовым аспектам, а также разработки специальных фармакологических препаратов, активного внедрения физической культуры и др. Но самое главное, видимо, состоит в повышении социально-экономического уровня жизни, общей культуры населения.

Как видим, проблем, в решении которых важная роль отводится отечественной медицинской науке, предостаточно. Решать их необходимо, даже в столь непростых социально-экономических условиях, в которых находится наша страна. Я – оптимист и верю в то, что труд и человеческий гений способны решить если не все, то многие проблемы.

*Интервью подготовили и провели
Г.Г. Пискунов и Н.И. Фролов*

#

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности*

А.Н. Гаджиев, С.В. Иванова, Ф.Э. Томаева, Н.К. Мещерякова

(Кафедра внутренних болезней № 1 лечебного факультета Московского государственного медицинского стоматологического университета)

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АП) являются новым классом лекарственных средств, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Первый представитель этой группы – лозартан появился в начале 90-х годов. В последующем было синтезировано еще несколько препаратов, в том числе в комбинированной форме. В настоящее время интерес к антагонистам рецепторов АП чрезвычайно велик, свидетельство чему большое количество научно-исследовательских работ, посвященных применению этих средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты некоторых из них были представлены на последних конгрессах Европейского общества кардиологов.

Точка приложения антагонистов рецепторов АП находится в той же патологической схеме, что и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – «золотого стандарта» терапии артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), поэтому во многих исследованиях их влияние на клинический статус, функцию левого желудочка, гемодинамику и ряд других параметров оценивали параллельно.

В двух экспериментальных работах показано, что антагонисты рецепторов АП помимо гипотензивного эффекта обладают способностью снижать массу миокарда левого желудочка. Так, W. Zierhut и соавт. [28] сравнили влияние терапии вальсартаном и ингибитором АПФ беназеприлом на структуру и функцию левого желудочка у 56 крыс с реноваскулярной АГ. Животные были разделены на 7 групп (по 8 особей в каждой): первые три получали беназеприл (0,3, 3 и 10 мг/кг/сут соответственно), следующие три – вальсартан (в тех же дозах), седьмая группа была контрольной. За 12 нед лечения минимальные дозы обоих препаратов (0,3 мг/кг/сут) не оказали существенного действия на исследуемые параметры. При применении

3 мг/кг/сут отмечено достоверное снижение систолического артериального давления (АД) – с 239 ± 11 до 139 ± 11 мм. рт. ст. и с 233 ± 10 до 160 ± 11 мм. рт. ст. соответственно, а также индекса массы левого желудочка – с $3,7 \pm 0,1$ до $2,3 \pm 0,1$ мг/кг и с $3,3 \pm 0,1$ до $2,4 \pm 0,1$ мг/кг соответственно. Конечный систолический объем левого желудочка остался в этих группах без изменений, в то время как в контрольной группе он увеличился с 90 ± 12 до 167 ± 28 мкл. Доза 10 мг/кг/сут помимо заметного снижения систолического АД способствовала уменьшению гипертрофии левого желудочка (на 23 и 19% соответственно) и достоверно снизила конечное диастолическое давление в его полости, чего не наблюдалось в контрольной группе.

L. Rothermund и соавт. [23] 60 крысам с высоко-рениновой АГ в течение 20 нед парентерально вводили эпросартан (6 или 60 мг/кг/сут) или квинаприл (0,1 мг/кг/сут), либо комбинацию этих препаратов, в группе плацебо – 0,9% раствор хлорида натрия. Прием 6 мг/кг/сут эпросартана достоверно уменьшал массу левого желудочка и конечное диастолическое давление в его полости, а систолическое АД снижалось только на фоне высокой дозы препарата. Аналогичная динамика наблюдалась в группе, получавшей квинаприл. Максимальная эффективность отмечена при сочетании обоих лекарственных средств.

В исследовании E. Cerebal и соавт. [4] установлена взаимосвязь процессов гипертрофии миоцитов и электрофизиологических нарушений в сердце. Проведя 8-недельное плацебоконтролируемое лечение ирбесартаном (20 мг/кг/сут) у крыс линии SHR, авторы пришли к заключению, что препарат обладает выраженным гипотензивным и антигипертрофическим действием. Так, систолическое АД после проведенной терапии составило 195 ± 11 мм рт. ст., а в группе контроля – 230 ± 9 мм рт. ст. ($P < 0,05$). Индекс массы миокарда был равен $4,61 \pm 0,16$ и $5,67 \pm 0,24$ мг/кг соответственно ($P < 0,05$). Кроме того, прием ирбесартана достоверно уменьшал продолжительность клеточного потенциала действия,

* По материалам XVI–XXII конгрессов Европейского общества кардиологов.

в то время как в контрольной группе этот параметр не изменился.

G. Fedeli и соавт. [9] доказали, что у пациентов, страдающих гипертонией без признаков ишемической болезни сердца, прием 150 мг ирбесартана снижает среднее АД на 18%, давление в легочной артерии – на 34%, общее периферическое сопротивление – на 11%, сопротивление легочных сосудов – на 30%, давление в передней коронарной артерии – на 31%, потребность миокарда в кислороде – на 27% и увеличивает скорость коронарного кровотока на 14%.

В работе A. Суосола и соавт. [6] показано, что антагонисты рецепторов АП не только обладают гипотензивным эффектом, но и улучшают диастолическую функцию левого желудочка. В течение месяца 24 пациента с мягкой и умеренной АГ без признаков гипертрофии миокарда получали вальсартан (80 и 160 мг) или эналаприл (20 и 40 мг). Исследование диастолической функции левого желудочка (в покое и на высоте нагрузки) проводилось методом амбулаторного радиоизотопного мониторинга. Гипотензивное действие вальсартана и эналаприла было одинаковым. В группе с нормальной скоростью наполнения левого желудочка показатели диастолической функции на фоне лечения обоими препаратами не изменились. Прием вальсартана у пациентов с исходно сниженной скоростью наполнения левого желудочка привел к ее возрастанию как в покое, так и на высоте физической нагрузки ($P < 0,05$). В то же время терапия эналаприлом не оказала существенного влияния на изучавшиеся показатели.

По мнению A. Grup и соавт. [12], антагонисты рецепторов АП и ингибиторы АПФ сопоставимы не только по эффективности, но и по частоте побочного действия. Этот вывод сделан после 12 нед наблюдения за 189 больными с мягкой и умеренной АГ, которые рандомизированно получали вальсартан (80 мг/сут) или эналаприл (20 мг/сут). Степень снижения как систолического, так и диастолического АД в обеих группах была одинаковой. Побочные явления (сухой кашель) обнаружены у 25,5 и 28,4% пациентов соответственно.

Гистологическим изменениям в стенке брыжечных артерий гипертензивных крыс (SHR), произошедшим на фоне терапии лозартаном и эналаприлом, посвящена работа D. Rizzoni и соавт. [22]. Четыре группы животных (по 16 особей в каждой) получали антагонист рецепторов АП (0,5 и 15 мг/кг/сут) или ингибитор АПФ (1 и 25 мг/кг/сут) в период от 4-й до 12-й недели жизни. В группах, получавших высокие дозы препаратов, наблюдались положительные изменения. По сравнению с контролем уменьшились толщина меди (P < 0,01) и число клеточных слоев стенки сосуда (P < 0,05). Эффективность лозартана и эналаприла была одинаковой. Оба препарата достоверно снижали также систолическое АД.

Вместе с тем V.A. Vizig и соавт. [25] при помощи доплерографии плечевой и брахиоцефальной артерий установили, что лозартан и эналаприл не снижают тонус резистивных сосудов, в том числе на фоне провоцирующих проб (окклюзия височной артерии, прием нитроглицерина или холодной тест).

B. Dahlof и соавт. [7] сравнили эффективность лозартана и омапатрилата – первого представителя нового класса гипотензивных средств (ингибиторов вазопептидаз). В рандомизированное двойное слепое исследование был включен 341 пациент с мягкой и умеренной АГ и гипертрофией левого желудочка. В результате 8-недельного лечения индекс массы миокарда значительно уменьшился при приеме обоих препаратов, АД у принимавших омапатрилат снизилось на 28/14 мм рт. ст., а лозартан – на 22/11 мм рт. ст. Однако отношение пиковых скоростей диастолического потока через митральное кольцо достоверно улучшилось только при приеме омапатрилата.

Ряд сообщений, представленных на Европейских конгрессах кардиологов, был посвящен применению антагонистов рецепторов АП для лечения ХСН.

Несколько работ проведено в рамках исследования ELITE (сравнительная оценка влияния каптоприла и лозартана на выживаемость, частоту смертельных исходов и течение заболевания у пожилых пациентов с ХСН). Так, группой исследователей во главе с P. Brooksby [3] выполнен ретроспективный анализ электрокардиограмм 90 больных с целью изучения действия лозартана на дисперсию интервала Q–T. У 60 пациентов тяжесть заболевания соответствовала II, а у 30 – III–IV функциональному классу по NYHA (средняя величина фракции выброса левого желудочка составила 30%). После 2 нед приема плацебо больные были рандомизированы для лечения лозартаном (50 мг/сут) или каптоприлом (50 мг/сут) в течение 1 года. В результате терапии в обеих группах произошло незначительное снижение частоты сердечных сокращений. Лечение каптоприлом привело к дальнейшему увеличению дисперсии Q–T (P=0,008), а лозартан вызвал ее некоторое снижение (P=0,93), при этом различия между группами были достоверными (P=0,01). P. Pole-Wilson и соавт. [20], используя шкалу визуальных аналогий, проанализировали динамику качества жизни 1850 пациентов, принимавших один из препаратов в течение 1 года. Прием как лозартана, так и каптоприла способствовал достоверному улучшению качества жизни. Аналогичные результаты по этому показателю получены A.J. Cowley и соавт. [5], обследовавших 278 больных и установивших, что лозартан по своей эффективности не уступает каптоприлу и лучше переносится (P < 0,05).

C. Lambert и соавт. [16] провели эксперимент на выживаемость 360 сирийских хомячков с кар-

диомиопатией при применении лозартана (30 или 100 мг/кг/сут) и каптоприла (100 мг/кг/сут). Дополнительная группа из 180 особей получала лозартан (100 мг/кг/сут) или плацебо. Наблюдение велось в течение 540 дней. При лечении лозартаном отмечено дозозависимое снижение выживаемости, в то время как терапия каптоприлом достоверно ее увеличивала. Прием лозартана не препятствовал дальнейшему увеличению массы миокарда левого желудочка, а каптоприл вызвал ее снижение ($P < 0,05$). По заключению авторов, при лечении кардиомиопатии препаратом выбора являются ингибиторы АПФ, а не антагонисты рецепторов АП.

Е.Р. Azevedo и соавт. [2] считают, что лозартан и каптоприл у больных с ХСН достоверно снижают системное АД и давление в легочной артерии, но не оказывают заметного влияния на уровень симпатической активности.

Вазодилатирующий эффект антагонистов рецепторов АП в отличие от ингибиторов АПФ не связан с блокадой деградации брадикинина. Этот вывод сделан А.Р. Davie и соавт. [8], обследовавшими 12 больных с ХСН, которые принимали эналаприл (10 мг) или лозартан (25 мг) в течение 5 нед. Авторы определяли скорость кровотока на предплечье на фоне внутриартериальной инфузии брадикинина и его селективного антагониста (Ное-140). Степень вазодилатации после введения Ное-140 на фоне приема эналаприла составила $192 \pm 35\%$, а на фоне приема лозартана – $66 \pm 13\%$, то есть в 3 раза ниже.

А.Р. Houghton и соавт. [14] наблюдали за 20 больными с ХСН, рандомизированными для приема лозартана или плацебо в качестве дополнения к терапии каптоприлом (75 мг/сут) или эналаприлом (10 мг/сут). После 12 нед лечения отмечено улучшение переносимости физических нагрузок. Сердечный выброс, показатели регионарной гемодинамики, содержание нейрогормонов и калия в сыворотке крови не изменились.

О влиянии кандесартана на клиническое состояние и переносимость физических нагрузок сообщили G.A.J. Riegger и соавт. [21], обследовавшие 844 больных с ХСН II–III функционального класса (фракция выброса левого желудочка 30–45%). Пациенты после 4 нед приема плацебо были рандомизированы для лечения кандесартаном в дозах 4, 8 или 16 мг/сут. Трехмесячная терапия привела к заметному увеличению времени нагрузки в группах, получавших 8 и 16 мг препарата (на 45,8 и 47,2 с соответственно, $P < 0,05$). По сравнению с плацебо кандесартан вызывал достоверное уменьшение одышки и общей слабости, что позволило снизить функциональный класс заболевания у 20% пациентов.

Такие же результаты получены R. McKelvie и соавт. [15], в течение 43 нед изучавших эффективность монотерапии кандесартаном и эналаприлом

(20 мг/сут), а также их сочетанного применения у 768 больных с ХСН II–IV функционального класса (фракция выброса левого желудочка $0,27 \pm 0,1\%$). Кандесартан назначали в дозах 4, 8, 16 мг/сут, а при комбинированной терапии – 4 или 8 мг/сут. Доказано, что действие кандесартана на такие показатели, как клиническое состояние, качество жизни, тест 6-минутной ходьбы, АД, ремоделирование левого желудочка и концентрация альдостерона в плазме, сопоставимо с эналаприлом. Однако наибольшая положительная динамика достигнута при комбинированном лечении.

Оценке переносимости кандесартана посвящена работа С. Granger и соавт. [11], обследовавших 270 больных с ХСН II–III функционального класса (фракция выброса левого желудочка менее 35%), у которых прием ингибиторов АПФ вызвал побочные эффекты. Кандесартан в возрастающей дозе до 16 мг/сут получали 179 больных, плацебо – 91. Через 12 нед прием препарата могли продолжать 82,7% пациентов против 86,8% в группе плацебо. Основной причиной отмены кандесартана служила развившаяся гипотония. Максимальную дозу – 16 мг/сут – хорошо перенесли 78% больных.

V.P. Mazayev и соавт. [17] изучали гемодинамические эффекты вальсартана и его переносимость у больных с ХСН II–IV функционального класса, ранее не получавших ингибиторы АПФ. Пациенты принимали вальсартан в суточных дозах 40, 80 и 160 мг соответственно, ингибитор АПФ лизиноприл (5 мг/сут первые 7 дней, далее 10 мг/сут) или плацебо. Вальсартан хорошо переносился, не влиял на уровни креатинина, калия и натрия в плазме крови. Лечение им вызвало дозозависимое снижение АД, а в группе плацебо оно возросло на 6,3 мм рт. ст. Прием препарата в дозе 40 и 60 мг заметно снизил давление заклинивания легочной артерии ($P < 0,017$), а применение его в дозе 80 и 160 мг достоверно увеличило сердечный выброс. Общее периферическое сопротивление снизилось во всех группах, принимавших вальсартан. При приеме лизиноприла динамика была несущественной.

Результаты 8-недельного лечения 36 больных с ХСН II–III функционального класса (фракция выброса левого желудочка менее 35%) эпросартаном представлены D.R. Murdoch и соавт. [18]. Применение этого препарата способствовало достоверному снижению периферического сосудистого сопротивления, чего не наблюдалось в группе, получавшей плацебо.

Несколько работ было посвящено изучению антиишемической эффективности антагонистов рецепторов АП. В экспериментальном исследовании, проведенном P.Di. Napoli и соавт. [19], оценивалось влияние лозартана на дисфункцию эндотелия, экспрессию рибонуклеиновой кислоты и апоптоз миоцитов при ишемии миокарда. С этой целью изолированные сердца крыс были разделены на три

группы: контрольную, с ишемией миокарда и последующей реперфузией, а также с ишемией и реперфузией на фоне введения лозартана (1 ммоль/л). Последняя группа отличалась значительно менее выраженным повреждением эндотелия и сниженной экспрессией рибонуклеиновой кислоты. Влияния лозартана на апоптоз миоцитов не обнаружено.

В экспериментах на крысах P. Zhu и соавт. [27] сравнивали эффективность применения лозартана и квинаприла при ишемии и постишемической реперфузии миокарда. Установлено, что введение обоих препаратов до ишемии способствует восстановлению коронарного кровотока и снижению давления в полости левого желудочка, повышает содержание фосфокреатинина и АТФ в кардиомиоцитах.

O. Sommer и соавт. [24], исследуя влияние лозартана на тромбин-индуцированную агрегацию отмытых и свободных тромбоцитов плазмы собак и здоровых волонтеров, пришли к заключению, что ингибирование рецепторов АП II уменьшает внутриклеточное содержание свободного кальция, агрегацию тромбоцитов и снижает риск повышенного тромбоза.

Применение кандесартана и квинаприла в период острого инфаркта миокарда способствует достоверному улучшению функционального состояния левого желудочка, однако частота смертельных исходов снижается незначительно. К этому выводу пришли P. Gaudron и соавт. [10], которые в эксперименте с перевязкой коронарных артерий крыс оценивали влияние данных препаратов на уровень АП II и разрушение брадикинина.

K.G. Adamian и соавт. [1] наблюдали 136 больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка и тяжелой ХСН, разделенных на две группы: в первой получали только стандартную терапию (ингибиторы АПФ, дигоксин, диуретик, карведилол, аспирин), во второй – стандартную терапию в сочетании с лозартаном (50 мг/сут). Уже

через 3 мес во второй группе отмечена тенденция к снижению частоты и продолжительности эпизодов ишемического смещения сегмента ST и нормализации вариабельности ритма сердца, а спустя полгода эти изменения достигли достоверных отличий.

По мнению В. Hognig и соавт. [13], 4-недельный курс применения рамиприла (5 мг/сут) или лозартана (50 мг/сут) больными ишемической болезнью сердца повышает активность внеклеточной супероксид-дисмутазы на 300%, что приводит к увеличению биодоступности окиси азота и в итоге улучшает функцию эндотелия.

Сравнительная оценка эффективности блокады АП ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов АП дана в работе А.А. Vors и соавт. [26]. В клинко-экспериментальное исследование были включены 25 пациентов, которым по медицинским показаниям проводилась коронарная ангиопластика. Применялся метод непосредственного воздействия исследуемых препаратов (капотен и ирбесартан) на эндотелий внутригрудной артерии. Показано, что антагонисты рецепторов АП обладают более выраженным блокирующим действием на АП, чем ингибиторы АПФ.

Таким образом, антагонисты рецепторов АП являются новым перспективным направлением фармакотерапии АГ и ХСН. Препараты этой группы улучшают клиническое состояние больных, повышают толерантность к физической нагрузке, обладают отчетливым гипотензивным эффектом. Установлено, что они улучшают систолическую и диастолическую функции левого желудочка, препятствуют его патологическому ремоделированию, уменьшают гипертрофию миокарда, положительно влияют на эндотелий сосудов. Сравнительный анализ показал, что антагонисты рецепторов АП не уступают по эффективности и переносимости ингибиторам АПФ и ингибиторам вазопептидаз. Частота и выраженность побочного действия препаратов этих групп сопоставимы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adamian K.G., Chilingarian A.L., Astvatsatrian A.V. et al. Adding losartan to standard therapy reduces total ischaemic burden and heart rate variability in patients with postinfarction left ventricular remodelling and heart failure // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 331.
- Azevedo E.R., Parker J.D. Comparison of effects of captopril and losartan on cardiac sympathetic activity in human heart failure // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 299.
- Brooksby P., Cowley A.J., Segal R. et al. Effects of losartan and captopril on QT-dispersion in elderly patients with heart failure in the ELITE study: an initial assessment // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 133.
- Cerbal E., Sartia L., DePaoli P. et al. Effect of 8-week treatment with irbesartan of spontaneously hypertensive rats on the electrophysiologic alterations associated with the development of myocardial hypertrophy // *Europ. Heart J.* – 2000 – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 125.
- Cowley A.J., Wiens B.L., Segal R. et al. Quality of life in elderly patients with symptomatic heart failure: losartan versus captopril // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 134.
- Cuocolo A., Izzo R., Lovino G. et al. Effects of valsartan and enalapril on left ventricular diastolic function in patients with mild to moderate essential arterial hypertension // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 205.
- Dahlof B., Agabiti-Rosei E., Zaimnas R. et al. Improvement of left ventricular function following treatment of hypertension with omapatrilat versus losartan // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 403; 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 344.
- Davie A.P., McMurray J.J.V. Bradykinin and the vasodilator effects of enalapril compared with losartan in patients with heart failure // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 27.

9. *Fedeli G., Lacobom C., Di Roma A.* et al. Effects of acute administration of irbesartan on myocardial metabolism and coronary haemodynamics // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 95.
10. *Gaudron P., Hu K., Zdrojewski T.* et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on mortality in rats with acute experimental myocardial infarction are bradykinin breakdown dependent. // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, Abstr. suppl. – P. 90.
11. *Granger C., Erti G., Kuch J.* et al. A randomized trial evaluating tolerability of candesartan cilexetil for patients with congestive heart failure and intolerance to angiotensin converting enzyme inhibitors // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 133.
12. *Grun A., Francillon A., Bodin F.* et al. A comparison of the efficacy and tolerability of a new angiotensin II antagonist, valsartan, with enalapril in patients with mild-to-moderate essential hypertension // *Europ. Heart J.* – 1995. – Vol. 16, Abstr. suppl. – P. 61.
13. *Hornig B., Landmesser Uif, Kohler C.* et al. Effect of ACE-inhibition and angiotensin II-type 1-receptor-blockade on vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease; implications for the bioavailability of nitric oxide // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 364.
14. *Houghton A.R., Harrison M., Perry A.J.* et al. Combined treatment with losartan and an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic heart failure: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 302.
15. *McKelvie R., Yusuf S., Pericak D.* et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD pilot study) // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 133.
16. *Lambert C., Bastien N.R., Legault M.-F.* et al. Comparative study of converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on survival from chronic heart failure in cardiomyopathic hamsters // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 132.
17. *Mazayev V.P., Fomma I.G., Kazakov E.N.* et al. Efficacy and tolerability after chronic ATI angiotensin II receptor blockade with valsartan in heart failure patients previously untreated with an ACE inhibitor // *Europ. Heart J.* – 1997. – Vol. 18, Abstr. suppl. – P. 403.
18. *Murdoch D.R., McDonagh T.A., Morton J.J.* et al. Haemodynamic effects of the addition of eprosartan, a specific ATI receptor antagonist, to ACE inhibitor treatment in chronic heart failure // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 403.
19. *Napoli P. Di., Spina R., Stuppia L.* et al. Effects of losartan on e-NOS and i-NOS mRNA expression and myocytes apoptosis in isolated working rat hearts // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 96.
20. *Pole-Wilson P., Pitt B., Segal R.* et al. Improvements in quality of life of symptomatic heart failure patients long-term with losartan and captopril: the ELITE II Quality of Life substudy // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 465.
21. *Riegger G.A.J., George M., Arens H.-J.* Improvement in exercise tolerance and symptoms with candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 133.
22. *Rizzoni D., Porteri E., Piccoli A.* et al. Effects of an ACE inhibitor and angiotensin II selective blocker on small artery structure in spontaneously hypertensive rats // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19, Abstr. suppl. – P. 596.
23. *Rothermund L., Herfort N., Pinto Y.M.* et al. Blood pressure independent effects of ATI receptor blockade on left ventricular dysfunction in hypertensive transgenic (mRen2) 27 rats. // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 92.
24. *Sommer O., Fink B., Bassenge E.* Regulation of ADP- or thrombin-induced platelet aggregation via ATI-receptors // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 194.
25. *Vizir V.A., Berezin B.* The reversion of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension: results of the controlled study: losartan versus enalapril // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, Abstr. suppl. – P. 300.
26. *Vors A.A., Oosterga M., Buikema H.* et al. Preventing the effects of angiotensin II in human arteries: angiotensin-converting enzyme inhibition or angiotensin II-AT 1 antagonism? // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, Abstr. suppl. – P. 27.
27. *Zhu P., Hornstein P.S., Zaugg C.E.* et al. Angiotensin II receptor antagonist improves the recovery of reperfused myocardium // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17, Abstr. suppl. – P. 267.
28. *Zierhut W., Laurent D., Allegrini P.* et al. Comparison of the effects of angiotensin converting enzyme inhibition and ATI-blockade on left ventricular structure and function in renal hypertensive rats as determined by magnetic resonance imaging // *Europ. Heart J.* – 1994. – Vol. 15, Abstr. suppl. – P. 428.

#

Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на суточный профиль артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии

О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, М.В. Нестерова, А.А. Новинский, О.А. Мельников

(Кафедра внутренних болезней № 1 лечебного факультета Московского государственного медицинского стоматологического университета)

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных хронических нефункционных заболеваний среди взрослого населения. Повышенное артериальное давление (АД), особенно систолическое, приводит к поражению органов-мишеней: сердца, почек, периферических сосудов и головного мозга [3]. У пациентов с АГ общая смертность возрастает в 2–5 раз, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [3]. Наиболее актуальной проблемой является АГ в гериатрической кардиологии, так как среди лиц пожилого и старческого возраста число больных с повышенным АД достигает 50–60%, а число осложнений составляет более 30%, что вызывает инвалидизацию, снижает продолжительность и качество жизни этих пациентов [3].

У лиц с АГ, так же, как у здоровых людей, АД изменяется в течение суток – суточный или циркадный ритм (перепад АД день–ночь). В норме и у пациентов с эссенциальной АГ в большинстве случаев (60–80%) АД ночью снижается на 10–20% по сравнению с дневным периодом, что отражает нормальный суточный ритм. Такие пациенты относятся к типу *dippers*. Выделяют также лиц с недостаточным ночным снижением АД (менее 10%) – *non-dippers* (до 25% пациентов), лиц с чрезмерным ночным падением АД (более чем на 22%) – *over-dippers* (до 20%) и, наконец, лиц, у которых ночное АД превышает дневное (3–5% больных с эссенциальной АГ) – *night-peakers* [2].

Известно, что изменение нормального суточного ритма АД, например повышение или отсутствие его снижения ночью, может способствовать поражению органов-мишеней и тем самым ухудшению прогноза заболевания [2]. Больных с ночной гипертензией в настоящее время относят к группе повышенного риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка (у них выявлен достоверно более высокий индекс массы миокарда), инсульта (24 против 3% у лиц с нормальным ночным снижением

АД), инфаркта миокарда [1]. Установлена положительная связь между ночной гипертензией и частотой и выраженностью микроальбуминурии [1]. В большом проспективном исследовании продолжительностью 7,5 года изучали связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью и характером суточного профиля АД у больных мягкой и умеренной эссенциальной АГ. Установлено, что относительный риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний в группе с отсутствием ночного снижения АД составил 6,26, тогда как у больных с «типичным» профилем АД – 3,70. Кроме того, оказалось, что именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений [1].

Регуляция индивидуальных суточных ритмов АД осуществляется на уровне центральной нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Характер изменения АД у человека в течение суток зависит и от ряда внешних факторов (физические нагрузки, психоэмоциональное напряжение, курение, употребление кофеинсодержащих продуктов, концентрация натрия в пище и др.). Так, ночное снижение АД отсутствует при бессоннице и работе в ночную смену (характер жизнедеятельности) [1].

Выработка тактики лечения АГ – одна из самых важных проблем современной кардиологии. Большое количество гипотензивных препаратов различных групп создает определенные трудности при выборе оптимального медикамента для коррекции повышенного АД. Наиболее трудна эта задача у пожилых больных в связи с наличием множественной сопутствующей патологии, возрастными особенностями фармакодинамики лекарственных препаратов и большим числом побочных эффектов. Недавно опубликованы данные J. Staesson и соавт. [37], подтверждающие, что после 70 лет как у мужчин, так и у женщин существенно уменьшается перепад АД день–ночь.

Оценить эффективность гипотензивных средств, а также их влияние на суточный ритм больных АГ помогает методика суточного мониторирования АД (СМАД). Учет циркадных ритмов при подборе гипотензивной терапии позволяет получить стабильный клинический эффект в более короткие сроки, при меньших дозах препаратов и лучшей их переносимости.

Тесная связь недостаточного снижения АД во время сна со степенью поражения органов-мишеней, особенно актуализирует проблему влияния современных пролонгированных препаратов на выраженность двухфазного ритма АД. При изучении действия разных групп гипотензивных средств на циркадные колебания установлено, что они в основном не изменяют нормальный и не восстанавливают нарушенный суточный ритм [2].

Одними из наиболее часто используемых классов медикаментозных препаратов для лечения АГ являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В последние годы в клинической практике получили широкое распространение их пролонгированные формы в связи с удобством применения и стабильностью гипотензивного эффекта в течение суток. Так, в исследовании F. Zannad [41] представлены сравнительные данные об эффективности ингибиторов АПФ короткого и длительного действия на показатели АД в течение суток. Доказано, что ингибиторы АПФ длительного действия оптимально контролируют АД в течение суток, прежде всего в ночные часы и ранним утром.

Большое количество работ посвящено сравнительной оценке **влияния одного или двух ингибиторов АПФ на суточный профиль АД**. В ряде исследований авторы сопоставляют гипотензивную эффективность каптоприла и других ингибиторов АПФ. Так, D.V. Frewin и соавт. [12] отмечают сходный гипотензивный эффект в течение суток при приеме каптоприла и эналаприла в качестве монотерапии однократно в день. В двух других исследованиях [5, 32] установлено, что эналаприл при однократном приеме в дозе 20 мг/сут по сравнению с каптоприлом в дозе 25 мг 2–3 раза в сутки с большей достоверностью снижает систолическое и диастолическое АД днем, в ночное время и на протяжении всех 24 ч мониторирования.

Многоцентровое исследование, проведенное P. Kovacs и соавт. [15], выявило неэффективность каптоприла при приеме его в дозе 25 мг 3–4 раза в сутки. Авторы рекомендуют переводить больных на однократный прием цилазаприла (2,5–1,25 мг/сут), так как он достоверно снижал АД в течение суток и показал хорошую переносимость. Аналогичные данные представили две другие группы авторов [18, 36]. Ими установлено, что цилазаприл при однократном или двукратном приеме в дозе 2,5–5 мг/сут по сравнению с плацебо вызывает снижение АД за исключением раннего утра, когда гипотензивный эффект не был достоверным.

S. Mapp. и соавт. [23] в ходе рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования, проведенного на 24 пациентах с эссенциальной АГ, сравнивали влияние каптоприла в дозе 25, 50 или 100 мг/сут и лизиноприла в дозе 10, 20 или 40 мг/сут на уровень АД в течение суток. Оказалось, что лизиноприл оказывал более сильное гипотензивное действие, чем каптоприл, особенно в последние 6 ч 24-часового интервала между приемами препарата. Сходные данные получены и другими авторами [14, 38]. Лизиноприл в качестве монотерапии в дозе 20–40 мг/сут при однократном утреннем приеме больными с мягкой и умеренной эссенциальной АГ стабильно снижал АД на протяжении суток.

Отечественные ученые [17] оценивали влияние рамиприла в дозе 2,5–10 мг/сут на 24-часовой профиль АД у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ II стадии. Лица контрольной группы принимали каптоприл в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Последний снижал только диастолическое АД в дневные часы, в то время как длительная терапия рамиприлом позволила более эффективно контролировать АД в течение дня и всего 24-часового периода мониторирования. Подобные результаты получены также немецкими авторами [35]. В двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном на 15 пациентах с мягкой и умеренной систоло-диастолической эссенциальной АГ, установлено, что однократный прием рамиприла в дозе 5 мг/сут достоверно снижает АД в течение 24 ч.

Ряд работ посвящен сравнительной оценке влияния на суточные показатели АД эналаприла и других ингибиторов АПФ. Так, J. Rado и соавт. [31] показали, что эналаприл не оказывает действия на циркадные ритмы АД. К таким же выводам пришли J. Siegelova и соавт. [33]. Однократный прием препарата пациентами с мягкой и умеренной эссенциальной АГ в дозе 15,6±6,1 мг/сут в утренние часы достоверно снижал АД в течение 24 ч по сравнению с плацебо. При этом не обнаружено отрицательного влияния на нормальные циркадные колебания. K. Yusoff и соавт. [40] в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании с участием 32 пациентов получили сопоставимый достоверный гипотензивный эффект при однократном приеме эналаприла в дозе 10–20 мг/сут и периндоприла в дозе 4–8 мг/сут. Однако у периндоприла выявлено более стабильное снижение АД на протяжении 24 ч.

Итальянские исследователи [25] в рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании выявили аналогичный гипотензивный эффект при однократном приеме эналаприла (10 мг/сут) и рамиприла (5 мг/сут) после месяца наблюдения. Эффективнее оба препарата контролировали АД днем, чем ночью и ранним утром. B. Girvin и соавт. [13] рекомендуют применять эна-

лаприл в качестве монотерапии дважды в день по 10 мг, что обеспечивает более эффективный контроль АД в течение суток по сравнению с однократным приемом.

В 4 исследованиях, включая одно многоцентровое, авторы сопоставляли влияние лизиноприла и эналаприла на показатели АД в течение суток у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ [8, 9, 11, 27]. По результатам суточного мониторинга установлено, что оба препарата имеют достоверный и сопоставимый гипотензивный эффект. Но у лизиноприла отмечена тенденция к более выраженному снижению систолического АД при казуальных измерениях в офисе, ночью и в течение суток.

При сравнительной оценке лизиноприла и квинаприла (20 мг/сут в течение 2 мес) у 50 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ J. Motero-Sagasco [26] обнаружено более выраженное действие лизиноприла.

Итальянские авторы [29] в двойном слепом перекрестном исследовании выявили, что квинаприл в дозе 20 мг/сут эффективно снижает АД в течение суток. Предпочтительнее принимать его вечером (обеспечивается более стабильное и значительное снижение давления). При приеме в 8 ч утра наблюдается менее выраженное снижение АД ночью, чем при приеме препарата в 21 ч.

Две работы посвящены ингибитору АПФ трандолаприлу [7, 34]. Установлено, что трандолаприл в дозе 2–4 мг/сут при однократном приеме достоверно снижает систолическое и диастолическое АД в течение суток по сравнению с плацебо, не оказывая влияния на нормальные циркадные ритмы.

Ряд авторов изучали **влияние на циркадные ритмы АД гипотензивных препаратов двух разных групп**. В нескольких работах представлены результаты комбинированной терапии *ингибиторами АПФ и мочегонными препаратами*. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном итальянскими авторами [21], оценивалось гипотензивное действие комбинированной терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут и гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг/сут у пожилых больных с мягкой и умеренной систоло-диастолической и изолированной систолической АГ. Через 6 нед лечения давление достоверно снижалось в обеих группах как днем, так и ночью. Авторы отмечают сопоставимый гипотензивный эффект у лиц старше и моложе 70 лет.

Немецкие ученые [24] у 13 мужчин с умеренной АГ в течение 2 мес изучали, как влияет на гипотензивный эффект разное время приема каптоприла и гидрохлортиазида в течение суток. Оба препарата сначала назначали дважды в день – утром и вечером: отмечен выраженный гипотензивный эффект. В последующие 3 нед давали половину дозы препаратов утром, затем 3 нед – вечером. При этом величина среднего АД за сутки не повысилась,

средние же показатели дневного АД были достоверно выше при вечернем приеме препаратов по сравнению с приемом всей дозы и половины дозы утром.

Проводилась также сравнительная оценка влияния на 24-часовой профиль АД *ингибиторов АПФ и антагонистов кальция*. Так, F. Zappad и соавт. [42] по данным многоцентрового исследования установили, что периндоприл в дозе 4–8 мг/сут и амлодипин в дозе 5–10 мг/сут при однократном приеме в день на протяжении 60 сут проявляют сопоставимый гипотензивный эффект начиная с первого дня лечения. В течение 48 ч после приема последней дозы амлодипина зарегистрированы более низкие цифры АД, чем при приеме периндоприла. Сделан вывод, что при прочих равных условиях АД лучше контролировалось при применении амлодипина.

По результатам двойного слепого плацебоконтролируемого исследования установлено, что эналаприл в дозе 20 мг/сут и медленно высвобождающийся верапамил в дозе 240 мг/сут оказывают сходное гипотензивное действие: оба препарата снижают ночное АД более эффективно, чем нитрендипин в дозе 20 мг/сут [22].

Французские авторы [43] у 73 пожилых пациентов провели двойное слепое рандомизированное исследование трандолаприла в дозе 0,5 мг/сут и нитрендипина в дозе 10 мг/сут, принимавшихся однократно в течение 15 дней (затем на 2 мес дозу повышали до 2 и 20 мг соответственно). АД достоверно снизилось, причем величина снижения в обеих группах достоверно не отличалась. Гипотензивный эффект трандолаприла был одинаковым на протяжении всех суток. Нитрендипин оказывал влияние в основном в течение дня, в наименьшей степени в ночные часы и ранним утром.

Многоцентровое исследование «Veratran», проводившееся итальянскими авторами [28] на 272 пациентах в течение 8 нед, было посвящено изучению действия трандолаприла (1 мг/сут), медленно высвобождающегося верапамила (180 мг/сут) и их комбинации. АД снизилось достоверно во всех трех группах по сравнению с плацебо. Более эффективно и равномерно оно снижалось в течение суток при комбинации препаратов, чем при монотерапии.

В исследовании V. DeQuattro и соавт. [10], проведенном с участием 46 пациентов, сравнивалась эффективность эналаприла в дозе 5–30 мг/сут и медленно высвобождающегося нифедипина в дозе 30–120 мг/сут в течение 18 нед лечения. Оба препарата показали сопоставимый гипотензивный эффект в течение дня. Нитрендипин хорошо контролировал АД рано утром и в ночные часы.

T.D. Ruddy и соавт. [30] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование на 278 пациентах с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, рандомизированных на три группы. На протяжении 8 нед первая получала нисолдипин СС, вто-

рая – лизиноприл, третья – их комбинацию. Количество пациентов, ответивших на прием нисолдина СС, составило 73,8%, лизиноприла – 56,1%, при комбинированной терапии – 61%. Показатели суточного мониторирования АД показали, что оба препарата дают стойкое снижение АД в течение 24 ч и поддерживают суточный циркадный ритм.

В ходе обследования 45 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ достоверно снижали АД амлодипин в дозе 5–10 мг однократно в сутки в течение 8 нед или каптоприл в дозе 25–50 мг дважды в сутки [19]. Амлодипин по сравнению с каптоприлом приводил к более сильному снижению диастолического АД. Результаты СМАД показали, что на протяжении всех 24 ч амлодипин снижал как диастолическое, так и систолическое АД, тогда как каптоприл прекращал свое действие в последние 3 ч 24-часового интервала. Исследование продемонстрировало, что амлодипин является более эффективным гипотензивным препаратом при однократном приеме в день, чем каптоприл при двукратном.

В единичных работах сопоставлено влияние на суточный профиль АД ингибиторов АПФ и β -блокаторов. E. Lauffer и соавт. [20] установили, что каптоприл в дозе 25–100 мг/сут и атенолол в дозе 50–100 мг/сут уже через месяц лечения достоверно сопоставимо снижают АД по сравнению с исходным уровнем. Гипотензивный эффект обоих препаратов сохранялся на протяжении всего года наблюдения.

W.B. Applegate и соавт. [4] у 79 пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной АГ про-

водили сравнительное изучение эффективности и безопасности эналаприла в дозе 40 мг/сут и лабеталолола в дозе 400 мг/сут на протяжении 12 нед. Оба препарата эффективно снижали диастолическое АД в положении лежа, причем лабеталол оказывал более заметное действие в течение дня.

Американские ученые [6], обследовавшие 100 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, показали влияние на циркадные ритмы АД ингибитора АПФ эналаприла и блокатора рецепторов ангиотензина II – лозартана. Начиная с первого приема лозартан в дозах 50, 100 и 150 мг/сут и эналаприл в дозе 10 мг/сут достоверно снижали максимальное и среднее систолическое и диастолическое АД по сравнению с плацебо. Сходные данные получены P. Verdecchia и соавт. [39]: лозартан (50 мг/сут) и эналаприл (20 мг/сут), принимавшиеся на протяжении 3,3 года в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом, одинаково эффективно снижали АД.

Немецкие авторы [16] сравнили результат применения ингибитора АПФ каптоприла и препарата центрального действия моксонидина. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в течение месяца на 26 пациентах с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, установлено, что каптоприл в дозе 25 мг 2 раза в сутки и моксонидин в дозе 0,2 мг 2 раза в сутки снижают систолическое и диастолическое АД в равной мере.

Таким образом, ингибиторы АПФ эффективно снижают АД как в дневные, так и в ночные часы, не нарушая его циркадные ритмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999. – С. 78–97.
2. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. – М., 1998. – С. 46–50.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. – Ч. 1. – М., 1999. – С. 6, 7.
4. Applegate W.B., Borhani N., DeQuattro V. et al. Comparison of labetalol versus enalapril as monotherapy in elderly patients with hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // Amer. J. Med. – 1991. – Vol. 90. – P. 198–205.
5. Bental T., Lishner M., Lalkin A. et al. Comparison of enalapril to captopril by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 37. – P. 514–519.
6. Byyny R.L., Merrill D.D., Bradstreet T.E., Sweet C.S. An inpatient trial of the safety and efficacy of losartan compared with placebo and enalapril in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1996. – Vol. 10. – P. 313–319.
7. Cesarone M.R., De-Sanctis M.T., Laurora G. et al. Effects of trandolapril on 24-h ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension // J. cardiovasc. Pharmacol. 1994. – Vol. 23, suppl. 4. – P. 65–72.
8. Coca A., Sobrino J., Modo J. et al. A multicenter, parallel comparative study of the antihypertensive efficacy of once-daily lisinopril vs enalapril with 24-h ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P. 837–841.
9. Conway J., Coats A.J., Bird R. Lisinopril and enalapril in hypertension: a comparative study using ambulatory monitoring // J. Hum. Hypertens. – 1990. – Vol. 4. – P. 235–239.
10. DeQuattro V., Lee D.P. Equivalent reduction of proteinuria in hypertensives by either nifedipine GITS or enalapril: disparate effects on neurohormones and ambulatory blood pressure and the influence of salt // Cardiology. – 1997. – Vol. 88. – P. 38–42.
11. Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough:peak ratio // J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 31. – P. 228–234.
12. Frewin D.B., Ryan G.J., Rennie G.C. A comparison of the efficacy of captopril and enalapril given once daily for the treatment of hypertension: a study using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // J. Clin. Pharmacol. – 1991. – Vol. 31. – P. 327–332.
13. Girvin B., McDermott B.J., Johnston G.D. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 1627–1631.

14. *Gonzalez-Romero S., Galvan-Montiel O., Guadajajara-Boo J.F.* The antihypertensive effect of lisinopril in a single daily dosage // Arch. Inst. Cardiol. Mex. – 1995. – Vol. 65. – P. 435–443.
15. *Kovacs P., Juhasz A., Gabel T. et al.* Cilazapril replacing captopril in the therapy of medium-severe essential hypertension // Orv. Hetil. – 1995. – Vol. 136. – P. 2273–2278.
16. *Kraft K., Vetter H.* Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24, suppl 1. – P. 29–33.
17. *Kukushkin S.K., Lebedev A.V., Manoshkina E.M., Shamarin V.M.* Ramipril effects on 24 hour profile of blood pressure in patients with mild and moderate hypertension // Ter. Arkh. – 1998. – N 2. – P. 69–71.
18. *Lacourciere Y., Poirier L., Provencher P.* Antihypertensive effects of cilazapril, 2.5 and 5 mg, once daily versus placebo on ambulatory blood pressure following single- and repeat-dose administration // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1991. – Vol. 18. – P. 219–223.
19. *Lacourciere Y., Poirier L., Provencher P.* Comparison of amlodipine and captopril in hypertension based on 24-hour ambulatory monitoring // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22, suppl A. – P. 20–23.
20. *Laufer E., Reid C., Qi-XL., Jennings G.L.* Absence of detectable regression of human hypertensive left ventricular hypertrophy following drug treatment for 1 year // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol. 25. – P. 208–215.
21. *Mancia G., Grassi G.* Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systodiastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1997. – Vol. 30. – P. 548–553.
22. *Mancia G., Omboni S., Ravogli A. et al.* Ambulatory blood pressure monitoring // Drugs. – 1992. – Vol. 44, suppl 1. – P. 17–22.
23. *Mann S., O'Brien K.P.* Once daily lisinopril and captopril in hypertension: a double blind comparison using ambulatory monitoring // N. Z. Med. J. – 1994. – Vol. 107. – P. 391–394.
24. *Middeke M., Kluglich M., Holzgreve H.* Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing // Chronobiol. Int. – 1991. – Vol. 8. – P. 506–510.
25. *Modesti P.A., Toccafondi S., Carnemolla A. et al.* Spectral analysis of 24 h blood pressure monitoring in the assessment of trough: peak ratio. A randomized, placebo-controlled, cross-over comparison of ramipril and enalapril // Blood. Press. Monit. – 1997. – Vol. 2. – P. 283–287.
26. *Motero-Carrasco J.* A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension // Rev. Esp. Cardiol. – 1995. – Vol. 48. – P. 746–753.
27. *Motero-Carrasco J.* Ambulatory monitoring of arterial pressure in the treatment of mild-moderate arterial hypertension with lisinopril vs. enalapril // Rev. Exp. Cardiol. – 1997. – Vol. 67. – P. 29–37.
28. *Ospedale S.* Effects of verapamil SR, trandolapril, and their fixed combination on 24-h blood pressure: the Veratran Study // Amer. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10, N 5, Pt 1. – P. 492–499.
29. *Palatini P.* Can an angiotensin-converting enzyme inhibitor with a short half-life effectively lower blood pressure for 24 hours? // Amer. Heart. J. – 1992. – Vol. 123. – P. 1421–1425.
30. *Ruddy T.D., Fodor J.G.* Nisoldipine CC and lisinopril alone or in combination for treatment of mild to moderate systemic hypertension // Cardiovasc. Drugs. Ther. – 1997. – Vol. 11. – P. 581–590.
31. *Rado J., Pato E.* Circadian rhythm of blood pressure in hypertension treated with enalapril and other drugs // Orv. Hetil. – 1992. – Vol. 133. – P. 3299–3303.
32. *Rusztly L., Hidas I., Ivanyi J. et al.* Evaluation of captopril-enalapril replacement therapy in hypertensive patients under ambulatory blood pressure monitoring // Orv. Hetil. – 1996. – Vol. 37. – P. 2851–2854.
33. *Siegelova J., Fiser B., Dusek J.* 24-hour ambulatory monitoring of blood pressure in patients with essential hypertension: the effectiveness of enalapril therapy // Vnitř. Lek. – 1996. – Vol. 42. – P. 98–101.
34. *Smith D.H., Neutel J.M., Black H.R. et al.* Once-daily monotherapy with trandolapril in the treatment of hypertension // J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P. 129–134.
35. *Spieker C., Zidek W., Vetter H., Rahn K.H.* Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in essential hypertensives treated with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril // J. Int. Med. Res. – 1991. – Vol. 19. – P. 39–43.
36. *Spritzer N., Oigman W.* Ambulatory monitoring of blood pressure with a new ACE inhibitor – cilazapril // Arq. Bras. Cardiol. – 1993. – Vol. 61. – P. 195–198.
37. *Staesson J., Bieniaszewski L., O'Brien E. et al.* Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P.30–39.
38. *Tomei R., Rossi L., Carbonieri E. et al.* Antihypertensive effect of lisinopril assessed by 24-hour ambulatory monitoring: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 19. – P. 911–914.
39. *Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G.P. et al.* Long-term effects of losartan and enalapril, alone or with a diuretic, on ambulatory blood pressure and cardiac performance in hypertension: a case-control study // Blood Press. Monit. – 2000. – Vol. 5. – P. 187–193.
40. *Yusoff K., Razak T.A., Yusuf N., Rafee N.M.* Comparative efficacy of perindopril and enalapril once daily using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // Int. J. Clin. Pract. – 1999. – Vol. 53. – P. 277–280.
41. *Zannad F.* Duration of action of angiotensin converting enzyme inhibitors // Amer. J. Hypertens. – 1995. – Vol. 8. – P. 75–81.
42. *Zannad F., Bernaud C.M., Fay R.* Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P. 137–146.
43. *Zannad F., Vaur L., Dutrey-Dupagne C. et al.* Antihypertensive effects of trandolapril and nitrendipine in the elderly: a controlled trial with special emphasis on time effect profiles // J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P. 51–55.

#

УДК [616-002.2+616-092:612.017.1]-074/078



Насонов Евгений Львович – член-корреспондент РАМН, профессор, директор института ревматологии РАМН

Перспективы лабораторной диагностики хронических воспалительных и аутоиммунных болезней человека

Е.Л. Насонов

(Институт ревматологии РАМН)

Заболевания, в основе развития и прогрессирования которых лежит хроническое воспаление, относятся к числу наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных форм патологии человека. При некоторых из них воспаление тесно связано с аутоиммунитетом, то есть с иммунным ответом против собственных тканей, как если бы они были чужеродными для организма. Эти заболевания определяются как аутоиммунные [30]. Иммунный ответ, направленный против ограниченного числа аутоантигенов, специфичных для определенных тканей, приводит к локальному («органоспецифическому») воспалению, особенно характерному для аутоиммунных эндокринопатий и заболеваний нервной системы.

Иммунный ответ против аутоантигенов, присутствующих во всех клетках (например, нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов и др.), компонентов клеточных мембран или белков плазмы индуцирует генерализованное (системное) воспаление. Прототипом заболеваний, характеризующихся системным воспалением, являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и др. [23]. В целом к заболеваниям, при которых обсуждается патогенетическое значение аутоиммунитета, относится около 60 нозологических форм [19]. Хотя аутоиммунные болезни редко рассматриваются в качестве «официальных» причин смертельных исходов, материалы недавних исследований, проведенных в США, свидетельствуют о том, что они зани-

мают 8-е место среди 10 самых частых причин преждевременной смерти у женщин моложе 65 лет (табл. 1) [21, 42]. Более того, хронический воспалительный и аутоиммунный патологические процессы увеличивают риск сердечно-сосудистой патологии (прежде всего раннего атеросклеротического поражения сосудов), остеопороза и др., которые ухудшают отдаленный прогноз при этих заболеваниях. Например, у женщин среднего возраста, страдающих СКВ, частота инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта в 50 раз выше, чем в популяции, а при РА относительный риск ИМ у женщин моложе 50 лет увеличивается в 4 раза [2, 22].

В регуляции нормального иммунного ответа и воспаления участвует большое число медиаторов. Среди них особое место занимают цитокины – низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие межклеточные коммуникации иммунокомпетентных клеток [27]. К цитокинам относятся интерлейкины (ИЛ), хемокины, фактор некроза опухоли (ФНО) α/β , интерфероны (ИФ), колониестимулирующие факторы (КСФ) и факторы роста. Наряду с самими цитокинами в регуляции иммунитета принимают участие многие другие молекулы – антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки, простагландины и др.

Один из фундаментальных механизмов патогенеза хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний – дисбаланс синтеза цитокинов. В его

Таблица 1

Место аутоиммунных заболеваний среди самых частых причин преждевременной смерти женщин моложе 65 лет (США, 1995) [42]

Заболевания, травмы и другие проявления патологии	Возраст, годы					
	15–24		25–44		45–64	
	Ранг	<i>n</i>	Ранг	<i>n</i>	Ранг	<i>n</i>
Несчастные случаи	1	3529	2	6564	6	4575
Злокачественные новообразования	2	633	1	11 916	1	62 007
Суицид	3	652	5	2445	10	1657
Болезни сердца	5	380 (43*)	4	4796 (274)	2	30 401 (660)
ВИЧ	6	252	3	5139	11	1380
Врожденная патология	7	194	–	–	–	–
Аутоиммунные болезни	8	185	8	1371	8	2509
ХНЗЛ	9	113	–	–	4	6071
Пневмония и грипп	10	88	11	800	9	2137
Цереброваскулярные заболевания	11	75	7	1629	3	6843
Хронические заболевания печени	–	–	9	1190 (12)	7	3046 (53)
Сахарный диабет**	–	–	10	1037 (269)	5	5722 (0)

* Больные с аутоиммунными заболеваниями.

** Только случаи, проявившиеся до 35 лет.

Таблица 2

Типы иммунных реакций

Клетки	Цитокины	Иммунные реакции
Th1	ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФ- γ , ФНО- α	Гиперчувствительность замедленного типа, воспаление, клеточная цитотоксичность
Th2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13	Синтез антител, аллергические реакции

основе лежит избыточная активация одной или другой субпопуляции CD4+Т-лимфоцитов – Th1-или Th2-клеток [29]. Th1-клетки в норме принимают участие в регуляции клеточного, а Th2-клетки – гуморального иммунитета и аллергии (табл. 2). Пролиферация Th1-клеток регулируется ИФ- γ и ИЛ-12, а Th2-клеток – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. При этом Th1-цитокин (ИФ- γ) подавляет пролиферацию Th2-клеток, а Th2-цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10) – пролиферацию Th1-клеток. ИЛ-6 (а также ИЛ-11) стимулируют синтез антител (и аутоантител) плазматическими клетками. По преобладающему аномальному профилю синтеза цитокинов хронические воспалительные заболевания человека условно разделяют на «Th1-зависимые» и «Th2-зависимые» (табл. 3). Представления о типах иммунного ответа, хотя и не являются абсолютными, нашли определенные подтверждения в процессе экспериментальных и клинических исследований. Приведем лишь несколько примеров.

Формирование нестабильной атеросклеротической бляшки сопровождается иммунной реакцией Th1-типа (ИФ- γ), что сближает механизм развития атеросклеротического поражения сосудов и других

Th1-зависимых заболеваний, например РА [28]. Примечательно, что введение ИЛ-10 (Th2-цитокин) предотвращает как воспаление суставов, так и атеросклеротическое поражение сосудистой стенки. Имеются данные о редком развитии атопических заболеваний (Th2-тип) у больных РА (Th1-тип) [17]. Поэтому часто используемый термин «аутоаллергия» является не совсем корректным, поскольку с точки зрения профиля синтеза цитокинов «аутоиммунитет» и «аллергия» скорее взаимоисключающие, а не взаимодополняющие формы патологии. На фоне нормальной беременности, при которой увеличивается синтез ИЛ-10 («антивоспалительный» Th2-цитокин, индуцирующий синтез аутоантител), наблюдаются ремиссия РА (заболевание Th1-типа) и обострение СКВ (заболевание Th2-типа) [20].

Характерными особенностями Th1-зависимых болезней являются очень быстрая хронизация и неуклонное прогрессирование воспаления. Это связывают с дефектами иммунорегуляции, которые приводят к преобладанию синтеза так называемых «провоспалительных» (макрофагальных) цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и др.) над «антивоспалительными»

Таблица 3

Лабораторные тесты при хронических воспалительных заболеваниях человека

Активность воспаления: СОЭ СРБ	Диагностика аутоиммунных болезней: ревматоидный фактор (РФ) антиядерные антитела (АЯА) антитела к фосфолипидам (АФЛ) антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) другие аутоантитела
Активация клеточного иммунитета: pИЛ-2Р pФНО-55/75Р ИЛ1-ра неоптерин цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , хемокины)	Другие тесты: HLA (B27, DR4 и др.) иммуноглобулины компоненты комплемента иммунные комплексы и криоглобулины субпопуляции лимфоцитов антитела к ВИЧ, HBV, HCV, CMV и др. маркеры костной резорбции
Активация эндотелия: антиген фактора Виллебранда молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин) тромбомодулин антитела к эндотелию	

(ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) [15]. Хотя применение современных противовоспалительных средств (глюкокортикоидов, цитотоксических препаратов) позволило у многих пациентов существенно улучшить качество жизни, ближайший и отдаленный прогнозы, остается немало больных, у которых они недостаточно эффективны [1]. Это послужило стимулом для разработки новых подходов к терапии воспалительных ревматических заболеваний [5], а именно принципиально новой группы лекарственных средств, которые получили название «биологические» агенты («biologic» agents). К ним относят несколько полученных биотехнологическим путем препаратов: моноклональные антитела (мАТ) против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или «провоспалительных» цитокинов, рекомбинантные «антивоспалительные» цитокины и естественные ингибиторы цитокинов (растворимые рецепторы, антагонисты) [26]. Важной «мишенью» для «антицитокиновой» терапии мАТ является «провоспалительный» цитокин ФНО- α . Этот цитокин играет ведущую роль в развитии хронического воспаления при многих заболеваниях человека – РА, серонегативных спондилоартропатиях (анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит), ювенильном артрите, системной склеродермии, идиопатических воспалительных миопатиях (полимиозит, дерматомиозит), болезни Крона, системных некротизирующих васкулитах [15] и застойной сердечной недостаточности [8]. Предварительные результаты подтверждают предположение о том, что при всех этих заболеваниях селективная ингибция синтеза ФНО- α с помощью мАТ в большей степени положительно влияет на течение иммунопатологического процесса, чем общепринятые методы лечения, и эффективна даже у пациентов, устойчивых к предшествующей «стандартной» терапии [5].

Развитие генерализованного хронического воспаления определяет характерное для системных аутоиммунных болезней чрезвычайно многообразие клинических проявлений и изменений лабораторных показателей [23]. Это существенно затрудняет раннюю диагностику, а следовательно, проведение адекватной терапии, которая особенно эффективна в дебюте болезни. Однако в последние годы клиническая медицина обогатилась значительной группой новых лабораторных методов, позволяющих более полно оценить характер патологических изменений иммунной системы (табл. 4). Их применение создало реальные предпосылки для решения важнейших проблем, связанных с совершенствованием диагностики заболеваний аутоиммунной природы, более полной характеристикой активности воспаления, выявлением скрыто (субклинически) протекающего хронического воспалительного процесса, прогнозированием его осложнений и исходов и, наконец, оценкой эффективности проводимой терапии [3].

Важное место в спектре современных иммунологических методов занимает определение циркулирующих аутоантител, имеющих большое значение для ранней диагностики аутоиммунных заболеваний человека, а также характеристики клинико-иммунологических вариантов их течения (субтипов). Среди них особо выделяют антитела к фосфолипидам (аФЛ). Они являются обязательным лабораторным критерием антифосфолипидного синдрома (АФС), характеризующегося развитием рецидивирующих венозных и артериальных тромбозов [6]. Определение антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) позволяет существенно улучшить раннюю диагностику системных некротизирующих васкулитов [7], а изучение антиэндотелиальных клеточных антител создает предпосылки для расшифровки механизмов развития сосудистой

Таблица 4

Примеры Th1- и Th2-зависимых воспалительных заболеваний человека

Th1 > Th2	Th2 > Th1	Th1 и Th2
РА Реактивные артриты Лайм-боррелиоз Гранулематоз Вегенера Гигантоклеточный артериит Атеросклероз	Атопические заболевания Синдром Черджа–Строса Системная склеродермия	СКВ Воспалительные миопатии Синдром Шегрена Ювенильный хронический артрит Остеопороз

патологии при воспалительных заболеваниях человека [32, 33].

Благодаря внедрению новых методов оценки воспаления и активации иммунитета намного расширился круг хронических воспалительных заболеваний, к которым стали относить такую распространенную патологию, как атеросклеротическое поражение сосудов [14, 31], застойная сердечная недостаточность [8], генерализованный остеопороз [10] и т. д.

Характерный признак воспалительных заболеваний – увеличение синтеза «острофазовых» белков, к наиболее ярким представителям которых относится С-реактивный белок (СРБ) [16]. У здоровых людей он присутствует в сыворотке крови в очень низкой концентрации, однако на фоне воспаления, инфекции или повреждения тканей его содержание может увеличиваться в 100 раз и более. СРБ синтезируется в печени, регулируется «провоспалительными» цитокинами, в первую очередь интерлейкином 6 (ИЛ-6), а также ИЛ-1, ФНО- α и др. Уровень СРБ является наиболее чувствительным лабораторным показателем активности острого и хронического воспаления, а его определение в динамике позволяет прогнозировать исход хронического воспалительного процесса. По нашим данным, у больных РА стойкое повышение концентрации СРБ коррелирует с более выраженным прогрессированием эрозивного процесса в суставах и генерализованного остеопороза (табл. 5) [11]. После разработки высокочувствительного иммуноферментного метода значительно возрос интерес к СРБ как маркеру латентного (субклинически текущего) воспаления [4]. Оказалось, что даже небольшое стойкое увеличение содержания СРБ (примерно 3 мкг/мл), находящееся за пределами чувстви-

тельности ранее использовавшихся методов, ассоциируется с прогрессированием некоторых заболеваний, которые ранее не рассматривались как воспалительные, например с деструкцией хряща у больных остеоартрозом крупных суставов [40]. Особенно интересны результаты исследования СРБ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Установлено, что повышение уровня СРБ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных острым ИМ и нестабильной стенокардией, риском сосудистых «катастроф» в общей популяции больных ИБС и здоровых людей среднего возраста без атеросклеротического поражения сосудов [4, 41].

Многие цитокины присутствуют в биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях, а изменение их уровня не только характеризует преимущественную направленность иммунного ответа, но и ассоциируется с активностью и прогрессированием воспаления. Однако корректное определение содержания цитокинов в биологических жидкостях нередко затруднено из-за их высокой лабильности. Поэтому в последние годы акцентируется внимание на более стабильных лабораторных показателях, которые отражают динамику цитокин-зависимого воспаления. Наряду с СРБ к ним относятся растворимые (р) рецепторы (Р) цитокинов, молекулы адгезии и неоптерин.

Весьма информативно определение неоптерина, увеличение уровня которого в биологических жидкостях, отражает активацию клеточного иммунитета [9]. Неоптерин (2-амино-4-гидрокси-(1',2'3,'-тригидроксипропил)-птеридин) – пиазино-пиримидиновый дериват, образующийся из гуанозинтрифосфата в процессе его биохимической трансформации. Основным продуцентом неоптерина являются

Таблица 5

Связь между исходным уровнем СРБ и характером рентгенологического прогрессирования суставной деструкции при ревматоидном артрите в течение 12 мес наблюдения, $\bar{x} \pm m_x$

Группы	n	Уровень СРБ, мг/мл
Без прогрессирования	16	19,1 \pm 21,4
Менее 4 новых эрозий	21	29,0 \pm 27,3
Более 4 новых эрозий	18	95,8 \pm 88,6

Таблица 6

Уровень неоптерина, рФНО α -55Р и рИЛ-2Р в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности (NYHA), $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$

Показатели	Класс NYHA		Р*
	I–II	III–IV	
Неоптерин, нмоль/л	7,7 \pm 2,7	12,1 \pm 3,8	<0,001
рФНО α -55Р5, нг/мл	2,2 \pm 0,7	3,5 \pm 2,9	<0,05
рИЛ-2Р, У/мл	548 \pm 446	1067 \pm 606	<0,05

* Тест Вилкоксона.

Таблица 7

Корреляция между концентрацией неоптерина, рФНО α -55Р и рИЛ-2Р при аутоиммунных ревматических заболеваниях [9]

Заболевания	Неоптерин/рФНО-Р	Неоптерин/рИЛ-2Р
Системная красная волчанка	0,68 Р<0,0001	0,35 Р<0,01
Ревматоидный артрит	0,32 Р<0,01	0,26 Р=0,06
Полимиозит/дерматомиозит	0,46 Р<0,001	0,70 Р<0,0001
Гранулематоз Вегенера	0,80 Р<0,001	0,55 Р<0,001

моноциты/макрофаги, а важнейшими индукторами синтеза – ИФ- γ и ФНО- α (Th1-цитокины). Увеличение концентрации неоптерина продемонстрировано при различной патологии, характеризующейся активацией клеточного иммунитета, – инфекционных болезнях (туберкулез, малярия, СПИД и др.), злокачественных новообразованиях, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, при пересадке органов и аутоиммунных ревматических заболеваниях [9, 25, 35, 37–39]. Определение уровня неоптерина позволило получить новые данные о роли активации клеточного иммунитета по Th1-типу в развитии атеросклероза и застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [34, 36]. По нашим наблюдениям, при ЗСН концентрация неоптерина коррелирует со стадией недостаточности кровообращения (табл. 6). Выраженная связь между неоптеринем и другими маркерами активации клеточного иммунитета при ряде воспалительных заболеваний свидетельствует о том, что его уровень служит интегральным показателем иммунного ответа Th1-типа (табл. 7). Примечательно, что концентрация неоптерина нередко сильнее коррелирует с клинико-лабораторными проявлениями активности и тяжести различных заболеваний по сравнению с другими маркерами активации клеточного иммунитета, такими, как рФНО α -Р и рИЛ-2Р.

Существенное значение в иммунопатогенезе хронических воспалительных заболеваний придают цитокин-индуцированной гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) [12, 13]. В настоящее время охарактеризовано более 30 КМА, составля-

ющих три основных семейства: селектины (L-селектин, P-селектин, E-селектин), интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 и др.). КМА, экспрессия которых усиливается (или индуцируется) «провоспалительными» цитокинами, обеспечивают дополнительный («костимуляторный») сигнал для активации иммунокомпетентных клеток, регулируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из кровяного русла в зону тканевого воспаления. Прогресс, достигнутый при изучении роли КМА в развитии воспалительных заболеваний, во многом связан с открытием растворимых изоформ КМА (рКМА) и разработкой методов их определения в биологических жидкостях [18]. рКМА лишены трансмембранного и внутриклеточного доменов и состоят только из внеклеточного домена, который высвобождается с клеточных мембран за счет ферментного расщепления или синтезируется клетками путем альтернативного сплайсинга иРНК. Установлена связь между синтезом рКМА и выраженностью экспрессии КМА на клеточных мембранах. Имеются данные о повышении содержания различных типов рКМА при широком круге инфекционных, опухолевых и воспалительных заболеваний и о важном клиническом значении их определения в биологических жидкостях для оценки особенностей развития воспаления и его осложнений (гиперкоагуляция и пр.) [7]. Например, согласно результатам наших исследований, имеется достоверная корреляция между уровнем рР-селектина и активностью воспалительного процесса при РА [24] и между уровнем

pICAM-1 и активностью СКВ. Выраженное увеличение концентрации pVCAM-1 особенно часто наблюдается у больных с венозными и артериальными тромбозами, развивающимися в рамках первичного и вторичного АФС. По данным литературы, увеличение содержания pICAM-1 и E-селектина ассоциируется с риском развития атеросклероза коронарных и каротидных артерий, повышение уровня pVCAM – с распространенностью атеросклеротического поражения сосудов. У больных острым инфарктом миокарда и нестабильной (но не стабильной) стенокардией отмечено увеличение кон-

центрации pP-селектина.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых лабораторных методов позволило получить принципиально новые факты о роли воспаления в развитии заболеваний человека и существенно расширить спектр «иммуновоспалительных» болезней. Исследование некоторых иммунологических маркеров создает реальные предпосылки для прогнозирования исходов широко распространенных хронических заболеваний, намечает реальные пути для совершенствования методов их профилактики и лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М.: М-Сити, 1996. – 345 с.
2. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза // Тер. арх. – 1998. – № 5. – С. 92–95.
3. Насонов Е.Л. Клиническая иммунология // Клиническая лабораторная аналитика / Под ред. В.В. Меньшикова. – М., Лабинформ-РАМЛД, 1999. – Т. 2. – С. 197–247.
4. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 81–85.
5. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли-альфа – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита // Рус. мед. журн. – 2000. – № 8. – С. 718–722.
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме (клиника, диагностика, лечение). Ярославль: Типография Яросл. гос. технич. ун-та, 1995.
7. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, «Верхняя Волга», 1999. – 613 с.
8. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.
9. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.П., Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний – Клини. мед. – 2000. – № 8. – С. 43–46.
10. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. – М.: Стин, 1997. – С. 429.
11. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите // Клини. мед. – 1999. – № 7. – С. 26–30.
12. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 1995. – 222 с.
13. Саложин К.В., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Роль эндотелиальной клетки в иммунопатологии // Тер. арх. – 1992. – № 3. – С. 150–157.
14. Azar R.R., Waters D.D. The inflammatory etiology of unstable angina // Amer. Heart J. – 1996. – Vol. 132. – P. 1101–1106.
15. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Second edition. Amgen Inc., 2000.
16. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 448–454.
17. Gaston J.S. Will the increasing prevalence of atopy have a favorable impact on rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 265–267.
18. Gearing A.J.H., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease // Immunol. Today 1993. – Vol. 14. – P. 506–512.
19. Haynes B.F., Fauci A.S. Introduction to the immune system // Eds. Harrison's Principales of Internal Medicine 14 th ed / Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al. – New York: McGraw-Hill, 1998. – P. 1753–1776.
20. Huizinga T.W.J., van der Linden M.W., Deneys-Laporte V., Breedveld F.C. Interleukin-10 as an explanation for pregnancy-induced flare in systemic lupus erythematosus and remission in rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 1999. – Vol. 38. – P. 496–498.
21. Jacobsen D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M.H. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States // Clin. Immunol. Immunopat. – 1997. – Vol. 84. – P. 223–243.
22. Manzi S., Wasko M.C.M. Inflammation-mediated rheumatic disease and atherosclerosis // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 321–324.
23. Morrow J., Nelson L., Watts R., Isenberg D. Autoimmune rheumatic disease. – Oxford University Press, 1999 – 277 p.
24. Nasonov E.L., Samsonov M.Y., Chichasova N.V. et al. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2000. – Vol. 39. – P. 808–810.
25. Nasonov E.L., Samsonov M.Y., Tiltz G.P. et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener's granulomatosis // Rheumatology. – 1997. – Vol. 24. – P. 666–670.
26. Novel therapy agents for the treatment of autoimmune disease. Ed. V. Strand, D.L. Scott, L.S. Simon. 1997. Marcel Dekker, Inc. New York, 308 p.
27. Oppenheim J., Rossio J., Gearing A.J.H. Clinical applications of cytokines: Role in diagnosis, pathogenesis, and therapy. – Oxford University Press, 1993.
28. Pasceri V., Yeh E.T.H. A Tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2124–2126.
29. Romagnani S. T-cell subsets (Th1, Th2) and cytokine in autoimmunity // Autoimmune diseases / Rose N.R., Mackay I.R. (eds). – Academic Press, San Diego, 1998. – P. 163.
30. Rose N.R. Autoimmune disease: tracing the shared threads // Hosp. Pract. – 1997. – Vol. 32. – P. 32–47.
31. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990 // Nature. – 1993. – Vol. 362. – P. 801–809.
32. Salojin K., Nasonov E.L., Bordon M.A et al. Anti-endothelial cell antibody, thrombomodulin, and von Willebrand factor in idiopathic inflammatory myopathies // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1997. – Vol. 4. – P. 519–521.

33. *Salojin K.V., Le Tonqueze M., Saraux A., Nassonov E.L.* et al. Antiendothelial cell antibodies: useful markers of systemic sclerosis // *Amer. J. Med.* – 1997. – Vol. 102. – P. 178–185.
34. *Samsonov M.Y., Nassonov E.L., Lopatin J.* et al. The activated immune system and the renin-angiotensin-aldosterone system in the congestive heart failure // *J. Internal Med.* – 1998. – Vol. 243. – P. 93–98.
35. *Samsonov M.Y., Nassonov E.L., Tiliz G.P.* et al. Elevated serum levels of neopterin in adult patients with polymyositis/dermatomyositis // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 656–660.
36. *Samsonov M.Y., Nassonov E.L., Wachter H., Fucks D.* Heart disease and immune system activation // *Europ. J. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 4. – P. 267–280.
37. *Samsonov M.Y., Tiliz G.P., Egorova O.* et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1994. – Vol. 4. – P. 29–32.
38. *Samsonov M.Y., Tiliz G.P., Nassonov E.L.* et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus // *Lupus.* – 1995. – Vol. 4. – P. 29–32.
39. *Samsonov M.Y., Tiliz G.P., Pisklakov V.P.* et al. Serum soluble receptor for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-2, and neopterin in acute rheumatic fever // *Clin. Immunol. Immunopat.* – 1995. – Vol. 74. – P. 31–34.
40. *Spector T.D., Hart D.J., Nandra D.* et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease // *Arthr. and Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 723–727
41. *Tracy R.P.* Inflammation markers and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 435–441.
42. *Walsh S.J., Rau L.M.* Autoimmune disease: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States // *Amer. J. publ. Hlth.* – 2000. – Vol. 90. – P. 1463–1466.

#

Chlamydomphila pneumoniae и *Mycoplasma pneumoniae* в этиологической структуре хронических обструктивных болезней легких, вопросы антимикробной терапии

Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова, В.Г. Новоженев

(Казанский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации, Казань,
Государственный институт усовершенствования врачей Минздрава Российской Федерации, Москва)

В последнее десятилетие представление о микробиологии инфекционно-зависимых заболеваний нижних дыхательных путей претерпело существенные изменения. В этиологической структуре современной воспалительной легочной патологии все чаще говорится о значении факультативных и облигатных внутриклеточных микроорганизмов – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp. и т. д. И если относительно пневмоний их роль уже достаточно четко определена, то в отношении бронхиальной астмы (БА) и хронического бронхита на эти вопросы еще предстоит ответить.

Согласно публикациям зарубежных и отечественных авторов с 1986 по 2000 г., возрастает количество случаев, указывающих на связь респираторных инфекций с инициацией развития БА и ее обострений. Давно известно, что практически любая вирусная инфекция, приводящая к деэпитализации стенки бронхов, может обуславливать обострение БА [1, 2]. Установлена роль РС вируса, а также вирусов гриппа и парагриппа в инициации БА. Указанные обстоятельства в немалой степени способствовали формированию понятия вирусиндуцированной БА. Большое внимание сегодня уделяется внутриклеточным бактериям, таким, как *M. pneumoniae* [1] и *C. pneumoniae* [3], о которых все чаще упоминается как о самостоятельных этиологических факторах в развитии бронхиальной астмы [4–7]. Этот факт заставляет в несколько ином ракурсе рассматривать проблему БА, поскольку в случае накопления достаточного материала на основе проводимых в мире широкомасштабных контролируемых исследований остро встанет вопрос о внесении корректив в подходы к терапии данной патологии.

В последнее время пристальное внимание привлекается к *C. pneumoniae* как к одному из факторов, влияющих на функциональное состояние дыхательных путей [9]. В работах многих авторов была показана связь между *C. pneumoniae*-инфекцией и БА [10–13]. Весьма наглядными являются данные метаанализа, проведенного D.L. Hahn (1999): из 18 контролируемых эпидемиологических исследований (4000 случаев БА) в 15 обнаружена выраженная ассоциация между астмой и хламидийной инфекцией [14]. Тем же автором ранее показано, что у больных БА и острым бронхитом с обструктивным компонентом серологические критерии *C. pneumoniae*-инфекции выявляются достоверно чаще ($P < 0,001$) [15, 16]. В педиатрической практике обнаружена зависимость между частотой обострений астмы и процентом выявления специфических антихламидийных IgA (прямо пропорциональная), а также тенденция к ПЦР-позитивным реакциям на *C. pneumoniae* в случае многократных эпизодов БА, указывающих на хроническую хламидийную инфекцию [17].

Особенности эпидемиологии *C. pneumoniae* обуславливают достаточно высокую встречаемость антител (АТ) к данному микроорганизму у субъективно здоровых личностей. Так, Р. J. Cook (1995), ссылаясь на результаты нескольких исследований, приводит данные об инфицированности 40–55% населения в северном полушарии и более чем 60% в слаборазвитых странах [18]. В отдельных публикациях разница между частотой серопозитивности у больных БА и здоровых лиц не носит статистически достоверного характера [19, 20]. Однако практически в каждой из них имеются сообщения, в той или иной мере подтверждающие взаимосвязь между астмой и *C. pneumoniae*-инфекцией [21].

В частности, D.L. Hahn (1996) установлено наличие ассоциации между специфическими антихламидийными IgA и недавней симптоматикой обратимой обструкции воздухоносных путей при отсутствии подобной параллели в отношении IgG₁, IgG₄ и ЦИК (74% больных астмой против 44% лиц контрольной группы) [20]. N. Mivashita и соавт. (1998) продемонстрировали распространенность IgA у больных и здоровых лиц в титре $\geq 1:16$ в 47,6 и 16,7% случаев соответственно [12]. Секреторные Ig предлагается рассматривать в качестве индикатора хронической респираторной *S. pneumoniae*-инфекции [20]. L. von Hertzen (1999), выясняя связь между хламидийной инфекцией, астмой и атопией, показал, что высокие титры специфических антител обнаруживаются чаще лишь у лиц с «неаллергической» астмой, особенно длительного течения, в то время как у больных с атопической формой БА (длительной или недавней) эта связь не была выраженной, указывая на то, что сама астма, по существу, не предрасполагает к *S. pneumoniae*-инфекции [22].

Высокие титры АТ к *S. pneumoniae*, вероятно, являются маркером тяжелой персистирующей астмы, так же как процесс хронизации *S. pneumoniae*-инфекции может обуславливать утяжеление болезни [23]. Высокая вероятность ассоциации астмы и хламидийной инфекции побуждает исследователей к проведению все более специализированных исследований. В связи с этим представляет интерес вопрос относительно фазы течения инфекции и патогенетических механизмов астмы. Возможно, что острая хламидийная инфекция более актуальна в плане инициации развития астмы у ранее здоровых лиц, в то время как для больных астмой со стажем большую важность представляет хроническая хламидийная инфекция, индуцирующая обострения заболевания [10].

Накоплено также достаточно данных, косвенно свидетельствующих о возможном значении *M. pneumoniae* при обструктивных заболеваниях легких. Так, результаты клинических исследований, приводимые в иностранной литературе, указывают на возможную связь начала развития БА, астматических обострений с предшествующей *M. pneumoniae*-инфекцией [24, 25, 66]. Было показано, что даже у больных, у которых после перенесения острой микоплазменной инфекции отсутствовали какие-либо субъективные ощущения, функциональные легочные тесты фиксировали снижение вентиляционной функции дыхательных путей, и что такие лица часто имели лабораторно подтвержденную (ФВД, провокация метахолином) бронхиальную гиперчувствительность транзиторного или персистирующего характера [27, 28]. Предполагается, что *M. pneumoniae* может действовать как кофактор при БА, облегчая появление изменений в местном респираторном иммунитете, структуре и функции дыхательных путей [29]. Рес-

пираторный микоплазмоз мультифакториален и включает комплекс взаимодействий между воспалением дыхательных путей и IgE-опосредованной гиперчувствительностью [7]. По-видимому, усиление продукции специфического IgE происходит при реэкспозиции бронхолегочной ткани к специфическим аллергенам *M. pneumoniae* при наличии сенсибилизации к ним. Подтверждается более частое присутствие *M. pneumoniae* в респираторном тракте больных БА по сравнению с контрольной группой [24, 30] и обсуждается ее участие в патогенезе астмы [7, 29, 31]. Тем не менее в ряде работ значение *M. pneumoniae* в развитии астматических обострений не было доказано [17].

Еще одним заболеванием, входящим в гетерогенную группу хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), является хронический обструктивный бронхит (ХОБ). Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, наиболее часто встречающимися этиологическими агентами при обострениях ХОБ считаются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [32, 33]. Однако в последнее время все чаще обсуждается этиологическая роль так называемых «атипичных» возбудителей. D.X. Peng (1992) путем использования в реакции иммунофлюоресценции 227 сывороток обследуемых группы контроля и 187 сывороток больных ХОБЛ в стадии обострения установил следующие параллели: у здоровых лиц титр специфических АТ к *M. pneumoniae* в 98% случаев был для IgM $< 1:8$, а для IgG $< 1:6$ в 96% случаев, в то время как у больных ХОБЛ АТ к *M. pneumoniae* (IgM в титре $\geq 1:8$ и/или IgG $\geq 1:16$) были обнаружены в 37,4% случаев, что, по мнению автора, дает основание предположить наличие связи между обострением ХОБЛ и *M. pneumoniae* [34]. А.И. Синопальников (1998) приводит данные о связи обострений ХОБ с *M. pneumoniae*-инфекцией и ОРВИ в 12–63% случаев [35].

Имеются доказательства взаимосвязи между хламидийной инфекцией и хронической бронхиальной обструкцией в виде ХОБ [14]. Исследователями была продемонстрирована более высокая распространенность специфических АТ к *S. pneumoniae* у больных ХОБЛ по сравнению с лицами группы контроля [36, 37]. У таких пациентов специфические IgA в сыворотке крови встречались достоверно более часто и в более высоких концентрациях по сравнению со здоровыми субъектами (в 89% у госпитализированных и в 66% – у негоспитализированных больных против 55% соответственно). Их обнаружение может служить доказательством хронической хламидийной инфекции у этих пациентов [37]. Более чем у 50% больных с обострениями ХОБ секреторные антихламидийные АТ удается обнаружить в мокроте, в которой также определяется ДНК *S. pneumoniae*. В результате нельзя исключить возможность длительного

персистенция указанного микроорганизма в респираторном тракте, способного вызвать обострение болезни в период реактивации инфекции [5]. *S. pneumoniae*-инфекцию в последние годы вообще склонны рассматривать как одну из основных причин обострений ХОБ [32]. Так, A.L. Laurila и соавт. (1997) сделали вывод, что *S. pneumoniae* может быть вовлечена в патогенез ХОБ и ХОБЛ независимо от состояния обострения [11].

Полученные новые данные об инфекционной структуре ХОБЛ обусловили целесообразность проведения исследований по установлению влияния антибактериальной терапии (АБТ) на течение БА и ХОБ, а также по изучению активности различных групп антибиотиков в отношении *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae in vitro* и *in vivo*.

Учитывая антимикробный спектр имеющихся в арсенале практикующего врача различных групп антибиотиков, в качестве потенциальных средств эрадикационной терапии при БА могут быть рассмотрены три группы препаратов: в первую очередь, макролиды, затем тетрациклины и, наконец, фторхинолоны.

Большинством авторов признается потенциально высокая эффективность и перспективность макролидов [13, 18, 38], обладающих способностью создавать высокие внутриклеточные концентрации, быстро и в достаточном количестве проникать в тканевые и жидкостные среды бронхо-легочной системы. Установлена хорошая корреляция между максимальными концентрациями макролидов в сыворотке крови и в бронхиальном секрете. Если добавить к этому наличие выраженного постантибиотического эффекта при относительно низкой частоте нежелательных реакций, то можно говорить о своего рода уникальности макролидов [35, 39]. Этим вполне объясним интерес к ним как к наиболее приемлемым этиотропным средствам при лечении обострений БА.

В частности, D.L. Hahn (1995) опубликовал результаты исследований с участием 46 пациентов (средний возраст 47,7 года), страдающих астмой от умеренного до тяжелого течения. Лечение осуществлялось в среднем в течение 4 нед (3–9 нед) доксициклином (100 мг 2 раза в день внутрь), азитромицином (1000 мг еженедельно внутрь) или эритромицином (1000 мг в день внутрь). После окончания лекарственной терапии клинические симптомы и вентиляционная функция легких сравнивались с первоначальными показателями. У 4 пациентов *S. pneumoniae* была расценена как причина развития БА, которая после лечения полностью регрессировала в каждом из 4 случаев. Из 42 оставшихся серопозитивных лиц со стажем БА в среднем 6 лет у 3 после терапии отмечалось исчезновение симптомов, у 18 – значительное клиническое улучшение. Причем, чем меньше была длительность болезни, тем с большей вероятностью значительно улучшалось течение болезни [40]. В рабо-

тах D.L. Hahn (1998) показана роль текущей или недавней *S. pneumoniae*-инфекции у лиц с гормонозависимой плохо контролируемой астмой. После антимикробной терапии кларитромицином или азитромицином в течение 6–16 нед все наблюдавшиеся пациенты утрачивали стероидную зависимость и на протяжении 3–24 мес контролировали болезнь иными ингаляционными противоастматическими препаратами. Автор утверждает, что у лиц с плохо контролируемой стероидами БА необходимо рассмотреть возможность поиска доказательств хламидийной инфекции с тем, чтобы назначить антибиотикотерапию. Такая попытка может оказаться полезной у пациентов с высокими титрами антихламидийного IgG [41]. В двойном слепом многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных БА с серологически доказанной хламидийной инфекцией установлен хороший клинический эффект рокситромицина, используемого в течение 6 нед в дозе 150 мг 2 раза в день [42].

Влияние антихламидийной терапии на БА было оценено также в педиатрической практике. В качестве испытуемых выступили 118 детей с острыми эпизодами одышки, у которых выявлялись положительные ответы при исследовании *S. pneumoniae* и высокие титры серологических реакций. *S. pneumoniae* выделена в 11% случаев среди детей с одышкой и в 2% случаев в группе контроля. У 58% детей с положительными культуральными тестами не было АТ к *S. pneumoniae* и в 25% имелись серологические доказательства острой инфекции. После лечения эритромицином или кларитромицином результаты культуральных исследований во всех случаях стали отрицательными. В 75% случаев были продемонстрированы как клинические, так и лабораторные положительные изменения после эрадикации *S. pneumoniae*. Таким образом, было показано, что ассоциированные с *S. pneumoniae* острые эпизоды одышки у детей с БА могут ослабевать после лечения антимикробными препаратами [43].

Клиническая эффективность макролидов, в частности кларитромицина, установлена также и при лечении больных БА с ПЦР-доказанным наличием *M. pneumoniae*. Применение препарата в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза в день) в течение 6 нед приводило к позитивным клиническим изменениям, подтвержденным данными пикфлоуметрии, в отличие от плацебо [24].

Небольшое число публикаций, демонстрирующих эффект эрадикационной терапии у больных астмой с точки зрения доказательной медицины (клинические симптомы и объективные функциональные критерии до- и после антибиотикотерапии), скорее всего объясняется относительной новизной информации о возможной ассоциации БА с предшествующей микоплазменной и хламидийной инфекцией. Вместе с тем значительное число сооб-

щений указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении [23, 38].

Выше были упомянуты положительные качества макролидных антибиотиков, и не случайно, что именно они чаще всего предлагаются для антибиотикотерапии в будущих контролируемых исследованиях при БА. В разных публикациях минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* представлены в широком диапазоне, так как при их определении необходимо учитывать ряд факторов, влияющих на активность антибиотиков *in vitro* (кислотность среды и другие условия культивирования) [35].

В отношении *M. pneumoniae* среди макролидов наиболее активным, видимо, является азитромицин, МПК которого составляет $\leq 0,004$ – $0,01$ мг/л. Кроме того, исследование его на экспериментальной модели (сирийских хомячках) продемонстрировало снижение числа жизнеспособных микробов и редукцию микро- и макроскопических патогистологических изменений [33]. В отношении *S. pneumoniae* азитромицин имеет МПК₉₀ в интервале $0,125$ – $0,5$ мг/л [44–46]. Помимо эффективного действия на хламидии и микоплазмы азитромицин обладает и другими преимуществами перед остальными препаратами благодаря выгодным фармакокинетическим особенностям, а именно, длительному периоду полувыведения и лучшему проникновению в ткани и среды [43]. В отношении *S. pneumoniae* активны и другие макролиды, например кларитромицин, МПК₉₀ которого составляет $0,007$ – $0,03$ мг/л [33, 43, 46], а для *M. pneumoniae* – $0,0078$ – $0,05$ мг/л [39, 47]. У рокситромицина в отношении *M. pneumoniae* МПК₉₀, по сообщениям разных авторов, $0,00625$ – $0,125$ мг/л, для *S. pneumoniae* – $0,125$ мг/л [33, 47, 48]. По данным показателей этот препарат признается весьма перспективным в качестве возможного компонента базисной терапии БА [39]. Отмеченные свойства, очевидно, могут быть объяснены спецификой механизма действия, присущего лишь рокситромицину. В частности, имеются сведения об эффективности этого макролида при БА без сопутствующих симптомов бактериальной инфекции и об отсутствии клинического улучшения при замене его другим макролидом [49]. Немаловажен результат рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, заключавшегося в снижении чувствительности бронхов к бронхоконстрикторному действию метахолина на фоне приема рокситромицина [50].

Активны в отношении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* и другие представители макролидов: джозамицин, спирамицин, диритромицин [35, 39, 51]. «Старый» антибиотик из этой группы – эритромицин – также обладает антимикоплазменной и антихламидийной активностью [43, 46, 47, 52], но при этом более часто вызывает нежелательные побочные реакции, особенно со стороны ЖКТ [35, 39, 53].

Среди тетрациклинов необходимо упомянуть о доксициклине и тетрациклине. Клиническая эффективность доксициклина, в частности, была подтверждена D.L. Hahn (1995) [40]. МПК тетрациклина в отношении *M. pneumoniae* обычно не превышает 1 мг/л [24, 54], а по данным M. Rylander и H.O. Hallander (1988), эффективность тетрациклина и доксициклина приблизительно одинакова [55]. При этом последний обладает лучшими фармакокинетическими параметрами и меньшим профилем нежелательных лекарственных реакций. Однако следует заметить, что активность тетрациклинов в отношении хламидий и микоплазм уступает таковой у макролидов.

Большой интерес к новым лекарственным средствам с активностью против атипичных возбудителей обусловил проведение ряда исследований, предметом которых явилось изучение данного параметра у фторхинолонов [34, 43, 53]. Так, МПК₉₀ ципрофлоксацина для *M. pneumoniae* составила $0,5$ – 2 мг/л [56, 57], для *S. pneumoniae* – 2 мг/л; офлоксацина – $0,005$ – 2 мг/л и 1 мг/л соответственно [33, 57]. Наибольшие надежды связывают с «новыми» (респираторными) фторхинолонами – моксифлоксацином, левофлоксацином и др., активность которых в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей, в том числе микоплазм и хламидий, значительно превосходит таковую у ципрофлоксацина, но уступает макролидам [54, 56].

P. Szulacowski и соавт. (1998) указывают на возможное улучшение течения астмы или даже ее полное разрешение на фоне приема макролидов, тетрациклинов или фторхинолонов у лиц с идентифицированной хламидийной инфекцией [13]. В то же время другие исследователи подчеркивают относительно невысокую эффективность тетрациклинов и хинолонов (по крайней мере «старых») при лечении хламидийной инфекции и сопряженных с ней болезней [18].

Необходимо отметить, что наряду с уже знакомыми для российских врачей средствами в литературе приводятся данные о антимикоплазменной и антихламидийной активности совершенно новых антибиотиков. Например, продемонстрирована высокая активность нового кетолида – телитромицина (МПК его составила $0,00097$ мг/л) в сравнении с макролидами (эритромицином, кларитромицином, рокситромицином, джозамицином), миноциклином и левофлоксацином, уступившая лишь азитромицину [58].

Несмотря на то что респираторная инфекция не является главным компонентом в патогенезе ХОБ, в 7 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что проведение антибиотикотерапии коррелирует с более быстрыми сроками достижения ремиссии, особенно при тяжелых обострениях хронического бронхита, кроме того, имеется пусть минимальное, но все же доказанное преимущество антибиотиков перед пла-

цебо [33]. В случае появления симптомов интоксикации и смены слизистого характера мокроты на гнойный подключение АБТ становится одним из важных направлений комплексного лечения ХОБ [32]. Поскольку микробный спектр возбудителей при обострениях ХОБ несколько отличается от выявляемых при БА, акценты в отношении рекомендуемых групп антибиотиков несколько иные. Главным является необходимость высокой антипневмококковой и антигемофильной активности у антибиотиков, используемых при обострениях ХОБ, в то время как другие характеристики (способность к созданию высоких концентраций в бронхиальном секрете, низкая частота резистентности, малая токсичность, хорошая переносимость в терапевтических дозах, выгодное соотношение стоимость/эффект, минимальный риск аллергии), пожалуй, в равной мере требуются для тех и других [32, 33, 35].

Следует подчеркнуть важность проведения микробиологической идентификации возбудителя, особенно в случаях, требующих госпитализации, с целью достижения адекватного уровня стационарного лечения. Однако, как правило, назначение антибиотиков может осуществляться эмпирическим путем, так как получение микробиологических доказательств не всегда отвечает соотношению стоимость/эффект [33]. Чаше всего при обострениях ХОБ применяются аминопенициллины (амоксциллин перорально по 0,5–1 г 3 раза в сутки), хотя в последнее время остро заявившая о себе проблема антибиотикорезистентности заставляет пересмотреть этот подход в пользу комбинаций с ингибиторами β -лактамаз (амоксциллин клавуланат), а также «респираторных» фторхинолонов. Результаты клинических исследований показали эффективность этих препаратов в отношении респираторных инфекций, в том числе хламидийной и микоплазменной этиологии, в связи с чем они могут использоваться в качестве альтернативной терапии инфекций, вызванных данными микроорганизмами [59].

Весьма целесообразно применение макролидов, которые также активны в отношении основных респираторных возбудителей, включая многие штаммы, резистентные к β -лактамам. Относительно низкая их активность против *H. influenzae in vitro* не является существенным препятствием для назначения макролидов при ХОБ [35, 39]. Последнее обстоятельство объясняется феноменом «парадокса». В частности, при ХОБ кларитромицин в дозе 250 мг 2 раза в день сопоставим с ампициллином: клиническая эффективность для кларитромицина составила 96% по сравнению с 91% для ампициллина, бактериологическая – 96 и 100% соответст-

венно [59]. Наибольшей антигемофильной активностью среди макролидов обладает азитромицин [33]. Также следует отметить, что малая кратность и хорошая переносимость «новых» макролидов обуславливает их высокую комплаентность [61].

В рассматриваемой клинической ситуации приемлемым является и применение доксициклина. Исключение составляют больные с тяжелым обострением ХОБ ввиду значительного распространения устойчивости к тетрациклинам. Рост резистентности не только к тетрациклинам, но и к другим «традиционным» антибиотикам заставляет обращаться к исследованию потенциала новых препаратов, таких, как «респираторные» фторхинолоны, которые вскоре могут приобрести статус препаратов выбора в лечении обострений ХОБ независимо от степени его тяжести, а также кетолидов [33].

Итак, можно констатировать, что на современном этапе обозначились принципиально новые аспекты проблемы хронических обструктивных болезней легких. Многими авторами признается необходимость дальнейших исследований в отношении возможности использования макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов при БА, учитывая их перспективность в лечении инфекций, вызванных атипичными возбудителями. Среди имеющихся антибиотиков наиболее активными в отношении хламидий и микоплазм признаются азитромицин, кларитромицин и рокситромицин [33, 42, 43, 46, 47, 48]. В то же время на сегодняшний день не до конца решенными остаются вопросы достоверной сопряженности БА и атипичных (микоплазменных, хламидийных) инфекций, их места в патогенезе болезни и правомочности разговора о них как о вероятной причине поддержания бронхо-легочного воспаления при эндогенной астме. Перспектива дальнейшего изучения возможного микоплазменного и хламидийного инфицирования больных БА очевидна. Цель – получение ответов на поставленные вопросы, имеющие значение для уточнения патогенеза болезни и разработки лечебных подходов. Необходимо четко установить роль антибиотикотерапии в лечении астмы, этиологически связанной с инфекционным началом.

Видоизменяющаяся этиологическая структура инфекций дыхательных путей на фоне все возрастающей резистентности актуальных респираторных патогенов, появление новых сведений о возможной зависимости инициации БА от предшествующих атипичных инфекций наряду с другими рассмотренными выше аспектами диктуют необходимость повышения внимания к изучению данных вопросов и своевременной информированности при их решении как пульмонологов, так и терапевтов и врачей общей практики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ*

1. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // Тер. арх. 1990; 11:59-62.
2. Busse W.W., Godard P., Howarth P. et al. Eur J Allergy Clin Immunol 1993; 48 (Suppl 17):57-61.
3. Гаспарян М.О., Штыкунова Е.В. Актуальность проблемы хламидийной инфекции. Росс. мед. журн. 1997; №4:48-49.
4. Kalman S., Mitchell W., Marathe R., Lammel C., Fan J., Human R.W., Olinger L., Grimwood J., Davis R.W., Stephens R.S. Comparative genomes of Chlamydia pneumoniae and C. trachomatis. Nat-Genet 1999; 21:385-9.
5. Leinonen M. Легионеллезные инфекции и атипичные пневмонии (по материалам 9-й конференции Европейской рабочей группы по легионеллезу). Рос. мед. вестн. 1997; 1:74-76.
6. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S., Tanaka Y., Ninomiya H., Oizumi K., Gotanda T. A case having initial onset of bronchial asthma, probably induced by prolonged mycoplasmal infection, accompanied with concurrent highly suspicious chlamydial infection. Kansensho-gaku Zasshi 1990; 64:1566-71.
7. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S., Arai S., Oizumi K. Association of Mycoplasma pneumoniae antigen with initial onset of bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1348-53.
8. Hahn D.L. Infectious asthma: a reemerging clinical entity? J Fam Pract 1995; 41:153-7.
9. Melbye H., Konerud J., Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. Eur Respir J 1994; 7:1239-49.
10. Hahn D.L., McDonald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81:339-44.
11. Laurila A.L., von Hertzen L., Saikku P. Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases. Scand J Infect Dis 1997; 104 (Suppl):34-6.
12. Mivashita N., Kubota Y., Nakajima M., Niki Y., Kawane H., Matsushima T. Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80:405-9.
13. Szulacowski P., Pierzchala W. Clinical aspects of chlamydia respiratory tract infections and their role in the pathogenesis of asthma. Wiad Lek 1998; 51:202-7.
14. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83:271-88.
15. Hahn D.L., Peeling R.W., Dillon E., McDonald R., Saikku P. Serologic markers for Chlamydia pneumoniae in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84:227-33.
16. Hahn D.L., Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. J Fam Pract 1994; 38:589-95.
17. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A., LaM. pneumoniae F.C., Ward M.E. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. Eur Respir J 1998; 11:345-9.
18. Cook P.J., Honeybourne D. Clinical aspects of Chlamydia pneumoniae infection. Press Med 1995; 24:278-82.
19. Cook P.J., Davies P., Tunnicliffe W., Ayres J.G., Honeybourne D., Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. Thorax 1998; 53:254-9.
20. Hahn D.L., Anttila T., Saikku P. Association of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies with recently symptomatic asthma. Epidemiol Infect 1996; 117:513-7.
21. Daian C.M., Wolff A.H., Bielory L. The role of atypical organisms in asthma. Allergy Asthma Proc 2000; 21:107-11.
22. von Hertzen L., Toyryla M., Gimishanov A., Bloigu A., Leinonen M., Saikku P., Haahtela T. Asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults. Clin Exp Allergy 1999; 29:522-8.
23. Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R., Blasi F., Allegra L., Wlodarczyk J., Cooper B.C. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. Eur Respir J 2000; 15:254-9.
24. Kraft M., Cassell G.H., Aerni M. Mycoplasma pneumoniae as a cofactor in the pathogenesis of chronic asthma. Proceedings of the Annual Congress of European Respiratory Society. Berlin, Germany; 1997, Abstract PO 292.
25. Rossi O.V., Kinnula V.L., Tuokko H., Huhti E. Respiratory viral and Mycoplasma infections in patients hospitalized for acute asthma. Monaldi Arch Chest Dis 1994; 49:107-11.
26. Seggev J.S., Lis I., Siman-Tov R., Gutman R., Abu-Samara H., Schey G., Naot Y. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. Ann Allergy 1986; 57:263-5.
27. Mok J.Y., Waygh P.R., Simpson H. Mycoplasma pneumoniae infection. A follow-up study of 50 children with respiratory illness. Arch Dis Child 1979; 54:506-11.
28. Wongtim S., Mogmued S. Methacholine inhalation challenge in patients with post-Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Asian Pac J Allergy Immunol 1995; 13:5-10.
29. Cimolai N., Wensley D., Seear M., Thomas E.T. Mycoplasma pneumoniae as a cofactor in severe respiratory infections. Clin Infect Dis 1995; 21:1182-5.
30. Gil J.C., Cedillo R.L., Mayagoitia B.G., Paz M.D. Isolation of Mycoplasma pneumoniae from asthmatic patients. Ann Allergy 1993; 70:23-5.
31. Kraft M., Cassell G.H., Henson J.E., Watson H., Williamson J., Marmion B.P., Gaydos C.A., Martin R.J. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:998-1001.
32. Синопальников А.И. Фармакотерапия хронического обструктивного бронхита. Метод. пособие. М.; 1998.
33. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ"; 1999.
34. Renaudin H., Bebear C. Comparative in vitro activity of azithromycin, clarithromycin, erythromycin and lomefloxacin against Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:838-41.
35. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Роль и место макролидов в лечении инфекций нижних дыхательных путей. Метод. пособие. М. 1998.
36. Blasi F., Legnani D, Lombardo V.M., Negretto G.G., Magliano E., Pozzoli R., Chiodo F., Fasoli A., Allegra L. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6:19-22.
37. von Hertzen L., Isoaho R., Leinonen M., Koskinen R., Laippala P., Toyryla M., Kivela S.L., Saikku P. Chlamydia pneumoniae antibodies in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Epidemiol 1996; 25:658-64.
38. Mayand C. Asthma and Chlamydia pneumoniae. A future prospect for macrolides in general and roxithromycin in particular? Press Med 1997; 26 (Suppl 2): 27-9.
39. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: "Русич"; 1998.

* Список литературы приводится согласно требований Международного комитета редакторов медицинских журналов.

40. Hahn D.L. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection in adult asthma: a before – after trial. *J Fam Pract* 1995; 41:345-51.
41. Hahn D.L., Bukstein D., Luskin A., Zeitz H. Evidence for Chlamydia pneumoniae infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:45-9.
42. Jenkins C., Blasi F., Allegra L. Chlamydia pneumoniae asthma roxithromycin multinational study (CARM): seroprevalence results. Proceedings of the 4th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins & Ketolides. Barcelona, Spain; 1998, Abstract 4.22.
43. Emre U., Roblin P.M., Gelling M., Dumornay W., Rao M., Hammerschlag M.R., Schachter J. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway diseases in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:727-32.
44. Hammerschlag M.R., Qumei K.K., Roblin P.M. In vitro activities of clarithromycin, clarithromycin, L-olofloxacin, and other antibiotics against Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1573-4.
45. Niki Y., Kimura M., Miyashita N., Soejima R. In vitro and in vivo activities of azithromycin, a new azalide antibiotic, against chlamydia. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:2296-9.
46. Ridgway G.L., Mumtaz G., Fenelon L. The in vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of Chlamydia pneumoniae (TWAR). *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A):43-5.
47. Ishida K., Kaku M., Irifune K., Mizukane R., Takemura H., Yoshida R., Tanaka H., Usui T., Suyama N., Tomono K. In vitro and in vivo activities of macrolides against Mycoplasma pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:790-8.
48. Kaku M., Kohno S., Koga H., Ishida K., Hara K. Efficacy of roxithromycin in the treatment of Mycoplasma pneumoniae. *Chemotherapy* 1995; 41:149-52.
49. Black P.N. The use of macrolides in the treatment of asthma. *Eur Respir Rev* 1996; 6:240-243.
50. Wongtim S., Charoenlap P., Limthongkul S. Effect of roxithromycin on bronchial hyperresponsiveness in patients with cough variant asthma. Proceedings of the 20th International Congress of Chemotherapy. Sydney, Australia; 1997, Abstract 3028.
51. Rennie K.A., Prasad E.S., Wenman W.M. In vitro activity of dirithromycin, a new macrolide antibiotic, against Mycoplasma species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 20:57-9.
52. Furneri P.M., Bisignano G., Cerniglia G., Tempera G., Nicoletti G. In vitro antimycoplasmal activity of flu-rithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:161-5.
53. Gohara Y., Arai S., Akashi A., Kuwano K., Tseng C.C., Matsubara S., Matumoto M., Furudera T. In vitro and in vivo activities of Q-35, a new fluoroquinolone, against Mycoplasma pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1826-30.
54. Roblin P.M., Kutlin A., Reznik T., Hammerschlag M.R. Activity of grepafloxacin and other fluoroquinolones and newer macrolides against recent clinical isolates of Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12:181-4.
55. Rylander M., Hallander H.O. In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP 62993, against Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum. *Scand J Infect Dis* 1998; 53:12-7.
56. Ishida K., Kaku M., Irifune K., Mizukane R., Takemura H., Yoshida R., Tanaka H., Usui T., Tomono K., Suyama N. In vitro and in vivo activities of a new quinolone AM-1155 against Mycoplasma pneumoniae. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:875-83.
57. Kenny G.E., Cartwright F.D. Susceptibility of Mycoplasma pneumoniae to several new quinolones, tetracycline, and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:587-9.
58. Yamaguchi T., Hirakata Y., Izumikawa K., Miyazaki Y., Maesaki S., Tomono K., Yamada Y., Kamihira S., Kohno S. In vitro activity of telithromycin (HMR 3647), a new ketolide, against clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1381-2.
59. Lipsky B.A., Tack K.J., Kuo C.C., Wang S.P., Grayston J.T. Ofloxacin treatment of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1990; 89:722-4.
60. Aldons P.M. A comparison of clarithromycin with ampicillin in the treatment of outpatients with acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 (Suppl A):101-8.
61. Anderson G. Clarithromycin in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. *J Hosp Infect* 1991; 19 (Suppl A):21-7.

#

УДК 614.2:613.8



Оганов Рафаэль Гегамович – академик РАМН, профессор, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации

Роль здорового образа жизни в стратегии охраны здоровья населения*

Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, Г.Я. Масленникова, А.Д. Деев

(Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава Российской Федерации)

Формирование здоровья обусловлено многими факторами – социально-экономическими и экологическими, образом жизни, возрастом, полом, наследственностью [1]. Однако оно зависит и от реальных возможностей человека делать выбор, способствующий сохранению и укреплению здоровья.

Образ жизни является ведущим фактором, определяющим состояние здоровья. По расчетам отечественных ученых, вклад его в здоровье составляет 50–55% [2]. Факторы образа жизни в большей степени, чем другие, способствуют преждевременной смерти человека (рис. 1) [4].

Единого общепризнанного определения «здоровый образ жизни» не существует. В словаре «Основные термины и понятия», изданном Минздравом РФ в 2001 г., «здоровый образ жизни» – категория общего понятия «образа жизни», включает в себя благоприятные условия жизнедеятельности человека, уровень его культуры и гигиенических навыков, позволяющих сохранять и укреплять здоровье, предупреждать развитие его нарушений и поддерживать оптимальное качество жизни» [3].

К основным факторам образа жизни, влияющим на здоровье населения, относятся:

- психо-социальный стресс;
- нерациональное питание;
- злоупотребление алкоголем;
- курение;
- низкая физическая активность;
- употребление наркотиков.

В начале 90-х годов психо-социальный стресс явился основной причиной

всплеска смертности в России. Исследования Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины МЗ РФ (далее ГосНИИЦПМ), проведенные в Москве в 1988–1989 и 1994–1995 гг., подтверждают резкое возрастание уровня психо-социального стресса в разных областях жизнедеятельности населения. Статистически достоверно ($P < 0,0001$) увеличилось количество людей, испытывающих напряженные отношения в семье (с 7,9 до 14,1%), неудовлетворенность занимаемой должностью (с 57,5 до 70%), воздействие негативных событий (с 21,6 до 41,6%), жалующихся на плохое эмоциональное состояние (с 7,9 до 14,3%), вынужденных дополнительно работать (с 15,1 до 26,9%). В то же время резко уменьшилось ($P < 0,0001$) количество тех, кто удовлетворен жилищными условиями (с 60,2 до 48,2%), семейным доходом (с 40,6 до 16,4%) и работой (с 44 до 38,4%). Поэтому стабилизация политического и экономического положения является основной предпосылкой снижения уровня психо-социального стресса – фактора, определяющего здоровье населения страны. Медики имеют дело, главным образом, с последствиями психо-социального стресса и мало что могут сделать для его профилактики. Обучение тому, как противостоять психо-социальному стрессу, на популяционном уровне малоэффективно.

Здоровое питание составляет основу здорового образа жизни. Институтом питания РАМН показано, что в России с 1992 по 1998 г. потребление жира и белка (в процентном исчисле-

* Доклад сделан на десятой (LXXIII) сессии общего собрания Российской академии медицинских наук. Москва, 27 февраля – 1 марта 2001 г.



Рис. 1. Вклад факторов риска в преждевременную смертность. Мировая статистика, 1990 [3]

нии калорийности суточного рациона питания) снижалось как среди лиц в возрасте 18–59 лет, так и среди обследованных старше 60 лет. Можно предположить, что такие изменения в питании наблюдались в основном в группах со средним и низким материальным доходом и были обусловлены экономическими особенностями изучавшегося периода. Это предположение подтверждается другим исследованием, проведенным Институтом питания РАМН совместно с ГосНИЦПМ в 1999 г. Согласно результатам данного исследования, потребление жира, белка и энергии взрослыми людьми (20 лет и старше) находится в прямой зависимости от материального достатка и увеличивается с ростом дохода семьи.

Суммарным показателем рационального питания и разумной физической активности является масса тела. Обследование национальной представительной выборки населения (возраст 20 лет и старше) показало (данные ГосНИЦПМ), что в Рос-

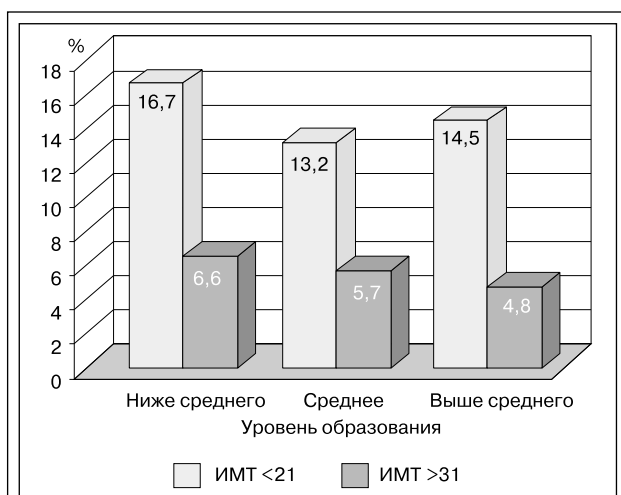


Рис. 2. Распределение мужского населения по индексу массы тела в зависимости от уровня образования

сии количество «худых», имеющих индекс массы тела (ИМТ) менее 21 кг/м², среди мужчин и женщин приблизительно одинаково – 14,9 и 16,8% соответственно. В то же время «полных» мужчин с ИМТ более 31 кг/м², гораздо меньше, чем «полных» женщин – 5,8% против 17,7%.

Индекс массы тела как у мужчин (рис. 2), так и у женщин (рис. 3) зависит от уровня образования. «Худых» мужчин больше среди тех, кто имеет образование ниже и выше среднего. И наоборот: чем выше уровень образования, тем меньше «полных» мужчин. У женщин эти показатели несколько иные: «худых» женщин больше среди тех, кто имеет образование выше среднего, количество «полных» женщин уменьшается с ростом уровня образования.

Как у мужчин, так и у женщин нет четкой связи индекса массы тела с уровнем доходов семьи. В ходе 20-летнего наблюдения в рамках липидных клиник за выживаемостью 40–59-летних мужчин и женщин обнаружена зависимость продолжительности жизни этих групп населения от индекса массы тела. Так, 50% «худых» и «полных» мужчин умерли раньше тех, у кого был «средний» ИМТ (21 кг/м² < ИМТ < 31 кг/м²), на 7,2 и 1,3 года, 50% женщин – на 12,2 и 2,3 года соответственно. «Худые» мужчины и женщины по сравнению с «полными» умирают раньше на 5,9 и 9,9 года. Почему так происходит и связано ли это с концентрацией у лиц с низкой массой тела других известных факторов риска покажет дальнейший анализ.

Сколько в России выпивают алкоголя, точно никто не знает. По сведениям Научно-исследовательского института психиатрии, Государственного научного центра психиатрии и наркологии МЗ РФ, количество регистрируемого алкоголя (продажа) меньше количества его потребления (в пересчете на потребление чистого этанола 1 человеком в год), и этот разрыв увеличивается после 1985 г. –

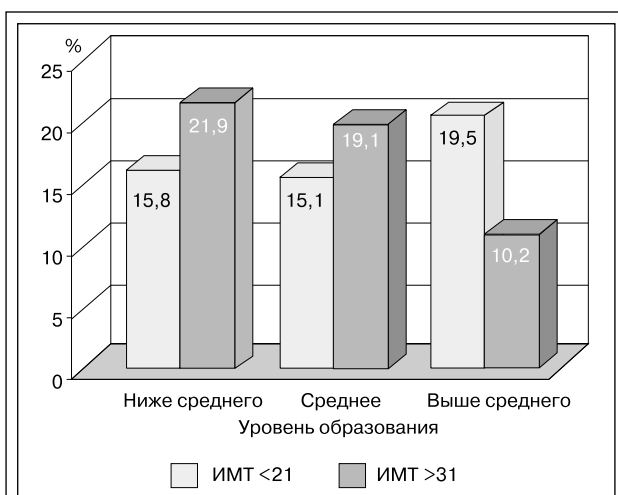


Рис. 3. Распределение женского населения по индексу массы тела в зависимости от уровня образования

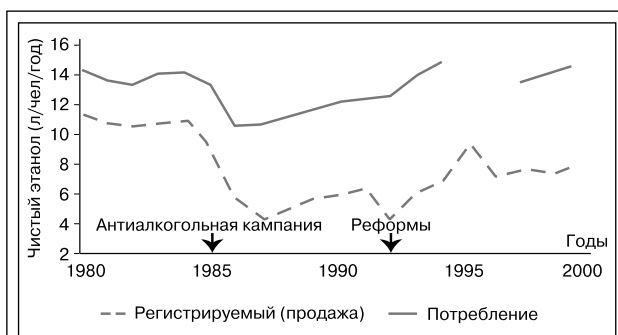


Рис. 4. Регистрируемый алкоголь (продажа) и средняя оценка потребления алкоголя (составлено А.В. Немцовым)

начала антиалкогольной кампании в стране (рис. 4). В период ее проведения только в течение 2–3 лет наблюдалось снижение как продажи, так и потребления алкоголя. С началом реформ (1992 г.) и по настоящее время отмечается резкий рост этих показателей. По данным обследования национальной представительной выборки (ГосНИЦПМ), наблюдаются и особенности потребления алкоголя. В пересчете на чистый этанол обычное (разовое) его потребление мужчинами составляет в среднем около 150 г, женщинами – около 25 г. Дозы, которые потребляют российские мужчины и женщины, выше рекомендуемых безопасных ежедневных доз в 5 и 2 раза соответственно.

Потребление алкоголя в значительной степени зависит от уровня образования населения. Количество как непьющих, так и много пьющих мужчин (более 168 г алкоголя в неделю) и много пьющих женщин (более 84 г в неделю) уменьшается с повышением уровня образования. Оказывает влияние и доход семьи. С его ростом количество непьющих мужчин уменьшается, в то время как много пью-

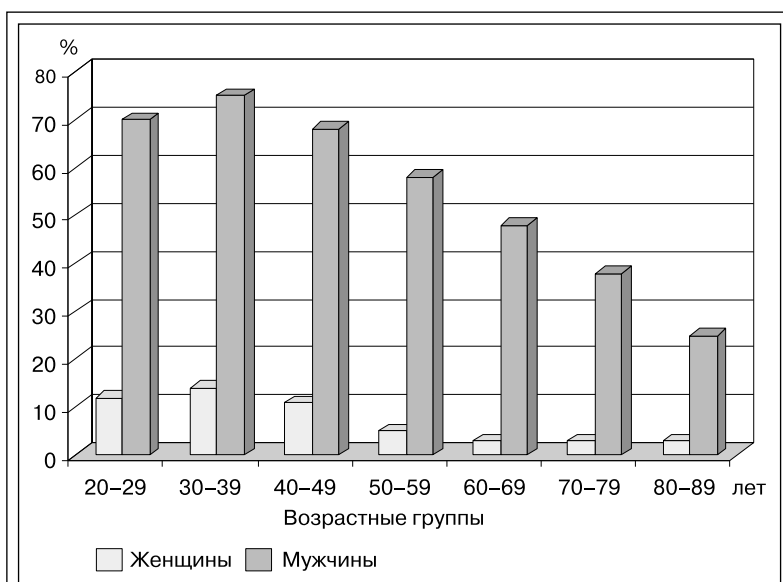


Рис. 5. Распространенность курения

щих – увеличивается. Количество как непьющих, так и, в меньшей степени, много пьющих женщин с ростом дохода семьи уменьшается. Потребление алкоголя в умеренных дозах сочетается с наибольшей продолжительностью жизни как мужчин, так и женщин. Много пьющие мужчины живут меньше на 5 лет, а не употребляющие алкоголь совсем – на 3,8 года по сравнению с употребляющими его в умеренных дозах. Женщины – соответственно на 8,6 и 2,5 года. Таким образом, повышение культуры потребления алкоголя может заметно снизить влияние его негативных последствий на здоровье.

В России, где не выращивают табак, курение – самая распространенная вредная привычка у мужчин. По данным обследования национальной представительной выборки населения (ГосНИЦПМ) в возрасте 20 лет и старше курят 63,2% мужчин и 9,7% женщин. Распространенность курения как среди мужчин, так и среди женщин, наибольшая в возрастной группе 30–39 лет (73 и 14% соответственно), с увеличением возраста она быстро снижается, что, вероятнее всего, связано с появлением заболеваний, обусловленных курением или вымиранием курильщиков (рис. 5).

Количество курящих мужчин и женщин заметно уменьшается с повышением образования. Распространенность курения среди мужчин не зависит от дохода семьи, среди женщин она немного выше при низком и высоком уровнях дохода. Курение резко снижает продолжительность жизни как курящих мужчин, так и курящих женщин. Мужчины, которые выкуривают 15 сигарет и более, а женщины 6 и более в день, живут соответственно на 10,5 и 6 лет меньше тех, которые не курят. Таким образом, курение является самым опасным для здоровья фактором образа жизни для российских мужчин. В связи с тем что распространенность курения среди российских женщин небольшая, то и популяционный риск также небольшой. Однако по сравнению с мужчинами влияние курения табака на здоровье женщин более выражено.

В России отмечается быстрый рост наркоманов, особенно среди подростков и женщин. Смертность этих лиц от передозировки наркотиков, инфекционных заболеваний и соматических осложнений также растет. Для профилактики наркомании необходимы:

- создание эффективной законодательной базы;
- активизация антинаркотической пропаганды (через средства массовой информации, в общеобразовательных школах и др.);
- обеспечение организационной и финансовой поддержки системы наркологической помощи;
- создание альтернативной психоло-

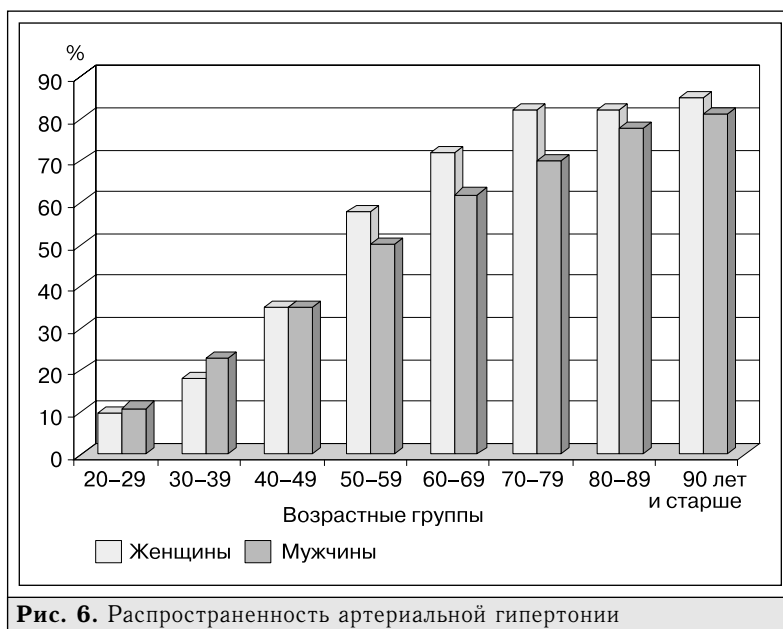


Рис. 6. Распространенность артериальной гипертонии

гической службы по оказанию помощи употребляющим наркотики и членам их семей.

Образ жизни способствует появлению у человека биологических факторов риска, наибольшую опасность из которых представляет артериальная гипертония. На развитие и прогрессирование артериальной гипертонии влияют:

- психо-социальный стресс;
- нерациональное питание (избыток калорий, соли, недостаток в организме калия, кальция, магния);
- злоупотребление алкоголем;
- низкая физическая активность.

Распространенность артериальной гипертонии (уровни АД равны или превышают 140/90 мм рт. ст.) в популяции 20 лет и старше в среднем составляет 39% у мужчин и 41% у женщин (данные ГосНИЦПМ). Причем если в возрастной группе 20–29 лет – всего около 10%, то в возрасте 60–69 лет – 62 и 73% соответственно (рис. 6).

Основными направлениями деятельности по оздоровлению образа жизни должны стать:

- формирование федеральной и региональной политики сохранения и укрепления здоровья;
- создание законодательной базы, благоприятствующей здоровому образу жизни, усиление межсекторального сотрудничества для решения данных проблем;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Здоровье 21 – здоровье для всех в 21-м столетии. – ЕРБ ВОЗ, 1999.
2. Лисицын Ю.П. Теории медицины на стыке веков – XX и XXI. – М., 1998.

– просвещение людей, формирование и поддержание у них стремления к позитивным изменениям в образе жизни;

– создание физической и социальной окружающей среды, оптимизация ресурсов и финансирование программ, направленных на оздоровление образа жизни;

– расширение и ресурсное обеспечение соответствующих научных исследований;

– совершенствование информационной системы, мониторинг неблагоприятных факторов образа жизни на федеральном и региональном уровнях, усиление деятельности служб здравоохранения в данном направлении.

Пессимисты утверждают, что большинство населения России не может придерживаться принципов здорового образа жизни, так как это дорого. Однако миф о высокой стоимости соблю-

дения указанных принципов можно развеять, если сравнить, что дороже:

- курить или не курить?
- принимать алкоголь в умеренных или в больших дозах?

– употреблять продукты растительного происхождения (капусту, картофель, крупы, подсолнечное масло) или продукты животного происхождения (мясо, колбасу, сыр, сливочное масло)?

И разве обычная физическая активность (утренняя гимнастика, ходьба, бег и пр.) стоит дорого?

Можно утверждать, что значительная часть людей способна оздоровить свой образ жизни, не дожидаясь широкомасштабных действий со стороны Правительства. Надо помнить: не изменив своего поведения, нельзя дожить до прекрасной поры, называемой долголетием.

Оздоровление образа жизни является ключевым направлением в стратегии охраны населения страны. Успешная его реализация приведет к укреплению здоровья, значительному уменьшению распространенности многих заболеваний и в результате снижению преждевременной смертности. Формировать здоровый образ жизни нужно с момента рождения ребенка.

3. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. Основные термины и понятия / Под ред. А.И. Волкова, Р.Г. Оганова. – М., 2001.

4. Murray C.J.L., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498–1504.

Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит

А.И. Хазанов

(Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ)

В 1980 г. Ju. Ludwig [11] описал в качестве самостоятельной нозологической формы болезни неалкогольную жировую печень. Позднее в отношении части подобных заболеваний стали пользоваться терминами «алкогольный» (АСГ) и «неалкогольный» (НАСГ) стеатогепатит. Сначала эти термины чаще употреблялись в случаях сочетания мелкокапельного и крупнокапельного стеатоза печени, протекавшего с отчетливой воспалительно-некротической реакцией в паренхиме печени. Подобные формы достаточно редки и встречаются при лекарственных поражениях (пергексилена малеат, тамоксифен, метилдопа, вальпроат натрия) и очень небольшой части алкогольных гепатопатий. Относительно близки к подобным формам стеатогепатита синдром Рейя и острая жировая печень беременных.

С момента принятия Лос-Анджелесской классификации хронических гепатитов (1994) в массиве хронических заболеваний печени образовалась широкая брешь. Так, в раздел «Хронические гепатиты» не была включена большая группа хронических активных заболеваний печени, прогрессирующих в цирроз. Между тем эта группа заболеваний, как показывает практика, в 30–50% случаев является причиной возникновения всех циррозов печени. Наш взгляд, указанный недостаток классификации не позволяет врачу четко определиться по ряду весьма важных позиций в клинической гепатологии.

Насколько актуальна эта проблема, видно из материалов исследования динамики частоты летальных исходов при остром вирусном гепатите и циррозе печени, проведенного в 1980–1994 гг. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко [3].

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что в рассматриваемый отрезок времени наблюдалось медленное снижение числа летальных исходов от острого вирусного гепатита. Летальность при циррозе печени снижалась в 2,6 раза во время ограниченной продажи алкогольных напитков. Восстановление свободной продажи привело к росту летальных исходов от цирроза печени в третьем периоде в 2,8 раза. Объяснить этот факт, опираясь на Лос-Анджелесскую классификацию, крайне трудно.

Анализ приведенных выше сведений показывает, что уменьшение объемов потребления алкоголя ведет к увеличению частоты непрогрессирующих форм стеатогепатита, а увеличение его потребления – к росту стеатогепатита второй и третьей форм и резкому ухудшению исходов болезни.

Таким образом, интерес к стеатогепатиту представляется вполне оправданным. Макровезикулярные формы болезни получили широкое распространение и в ряде регионов по частоте могут приближаться к хроническим вирусным гепатитам [2]. По крайней мере, у 90% больных стеатогепатитом обнаруживается связь заболевания с употреблением алкоголя и лишь у 5–10% такую связь обнаружить не удалось. Это дает основание говорить о стеатогепатите неалкогольной природы [1]. К причинам развития неалкогольного стеатогепатита относят сахарный диабет 2-го типа, ожирение, длительное парентеральное питание, наличие илеоюнального анастомоза, гиперлипидемию, прием некоторых лекарств [5–7].

S. Bellentano и С. Tiribelli (2000) обследовали в Северной Италии 6917 человек. В контрольной

Таблица 1

Частота летальных исходов от острого вирусного гепатита и цирроза печени, абс. число (%)

Заболевание	Продажа алкоголя			Всего (1980–1994)
	свободная	ограниченная	свободная	
	I период (1980–1984)	II период (1985–1989)	III период (1990–1994)	
Острый вирусный гепатит	18 (41,9)	13 (30,2)	12 (27,9)	43 (100,0)
Цирроз печени	90 (40,4)	35 (15,7)	98 (43,9)	223 (100,0)

Таблица 2

Степень стеатогепатита (по E. Brunt, 2000)

Степень поражения печени	Стеатоз	Баллонирование	Воспаление
Умеренная (1-я степень)	1–2 (менее 33%)	Минимальное	Л – 1–2 П – отсутствует или умеренное
Средняя (2-я степень)	2–3	Отмечается в зоне 3	Л – 2 П – умеренное
Тяжелая (3-я степень)	3	Заметно в зоне 3	Л – 3 П – 3

Примечание. 1 < 33%, 2 – от 33 до 66%, 3 > 66%; Л – лобулярная локализация, П – портальная локализация.

группе жировая печень была обнаружена у 16%, среди «тяжело пьющих» – у 46%, больных ожирением – у 76%, «тяжело пьющих» и больных ожирением – у 94% [5].

Стеатогепатит обычно диагностировали у лиц с жировой печенью, имеющих повышенные показатели активности аминотрансфераз, а также уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), триглицеридов и других липидов (холестерин и др.). У 30% больных ожирением наблюдался неалкогольный стеатогепатит, у 40% «тяжело пьющих» и у 70% «тяжело пьющих и больных ожирением» – алкогольный стеатогепатит.

Лучше изучен патогенез алкогольного стеатогепатита. По данным C.S. Lieber [9], гепатотоксичность алкоголя связана, во-первых, с метаболизмом алкогольдегидрогеназы, неполноценность которой приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов с развитием гепатостеатоза, во-вторых, с особенностями функции микросомальной окисляющей этанол-системы (МОЭС).

МОЭС включает цитохром P450 20 E1. Накопление токсических свободных радикалов (оксидативный стресс) ведет к вторичному повреждению митохондрий и истощению запасов глутатиона. Восстановлению запасов глутатиона способствуют применение S-аденозилметионина и накопление фосфатидилхолина – вещества, играющего важную роль в стабилизации мембран при алкогольной интоксикации. На алкогольный стеатогепатит положительно влияют S-аденозилметионин и соевые экстракты, содержащие фосфатидилхолин.

E. Brunt предлагает классификацию стеатогепатита по морфологическим признакам [6]. Тяжесть поражения печени определяется по выраженности некрозо-воспалительного процесса, стадия – по выраженности развития фиброза (табл. 2).

Основные клинические формы стеатогепатита представлены в классификации, предложенной Ju. Ludwig (2000) [11].

1. Макровезикулярная жировая печень без фиброза, с минимальными воспалительными изменениями; характерно непрогрессирующее течение болезни.

2. Макровезикулярная жировая печень с уме-

ренными централобулярными смешанными воспалительными инфильтратами, в 3-й зоне – умеренный фиброз; медленное прогрессирование болезни может привести к стеатогенному циррозу.

3. Жировая печень с развитием субмассивных, по типу центрально-центральных, мостовидных некрозов со смешанными воспалительными инфильтратами; эти сравнительно редкие формы могут вести к печеночной недостаточности и смерти в течение нескольких месяцев.

У большинства больных стеатогепатитом жалобы отсутствуют [7]. Иногда, преимущественно при АСГ, беспокоят тупые боли в правом подреберье, связанные, по-видимому, с растяжением глицероно-вой капсулы, у части больных отмечается также выраженная повышенная утомляемость. При НАСГ эти два симптома наблюдаются у 30% больных [7]. Часто обнаруживается гепатомегалия, существенно реже – спленомегалия. Наиболее характерно повышение активности аминотрансфераз и ГГТП. Эти виды гиперферментемии встречаются как при АСГ, так и при НАСГ. Более значительное повышение активности АлАТ отмечается при НАСГ, АсАТ – при АСГ. У значительной части больных повышается концентрация в сыворотке крови триглицеридов, реже – холестерина.

При УЗИ – картина жировой дистрофии печени. В диагностически сложных случаях следует проводить пункционную биопсию, которая позволяет уточнить диагноз стеатогепатита, но не представляет дополнительных данных по дифференциации АСГ и НАСГ (см. табл. 2).

Касаясь особенностей отдельных клинических вариантов болезни, можно сказать, что в последние годы у больных АСГ нередко выявляется стабильная гипербилирубинемия в основном за счет неконъюгированной фракции. Более того, при наблюдении в течение 4–5 лет у 3 больных отмечено развитие портальной гипертензии, включая появление варикозно расширенных вен пищевода.

Лечение. Основой лечения для употребляющих алкоголь является абстиненция, для лиц с ожирением – постепенное уменьшение массы тела до нормы либо до показателей, близких к норме.

Таблица 3

Стадия стеатогепатита в зависимости от выраженности фиброза (по Е. Brunt, 2000)

Стадия	Фиброз 3-й зоны	Портальный фиброз	Мостовидный фиброз	Цирроз
1	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	0	0	0
2	Перицеллюлярный, перисинусоидальный, фокальный или экстенсивный	+	0	0
3	Мостовидные септы	(фокальный или экстенсивный) Мостовидные септы	+	0
4	Объединение 3 зон септами	Портальные тракты замещаются фиброзом и септами	Распространенное	+

В качестве основного средства терапии рассматриваются фосфолипиды, в частности фосфатидилхолин, а также урсодеооксишелевая кислота и аденил-S-метионин. При тяжелых формах назначается преднизолон. Находят применение также токоферол и липоевая (тиоктовая) кислота, особенно при неалкогольных стеатогепатитах.

S-аденозилметионин устраняет у павианов повреждения митохондрий, вызванные алкоголем (Lieber C.S. et al., 1990), увеличивает выживаемость у больных алкогольным циррозом [12].

Полиенилфосфатидхолин предупреждает развитие алкогольного цирроза у павианов (Lieber C.S. et al. 1997). В последних исследованиях C.S. Lieber [8, 9] приводят результаты, полученные в двойном слепом исследовании на 18 алкоголиках с выраженным фиброзом печени. В течение 2 лет они получали ежедневно по 4,5 г полиенилфосфатидхолина. Биопсия печени проводилась в начале и в конце лечения. Из 9 больных, получавших плацебо, у 5 отмечено прогрессирование фиброза. Из 9 пациентов, получавших полиенилфосфатидхолин, изменения отсутствовали, включая регрессию фиброза.

При неалкогольных стеатогепатитах рекомендуются также препараты тиоктовой кислоты, в частности тиоктаид (по 600 мг 2–3 раза в сутки в течение 4–6 нед) [4].

В заключение следует отметить, что разработка проблемы стеатогепатита относится к важным аспектам гепатологии.

Во-первых, с помощью классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994) прикрыта брешь в трактовке активных заболеваний печени. По-видимому, в той или иной степени стеатогепатиты примкнули к вирусным и аутоиммунным гепатитам.

Во-вторых, алкогольные заболевания печени достаточно четко разделены на неактивные (собственно стеатозы, жировая дистрофия печени) и активные (стеатогепатиты) формы болезни. Стал более ясным патогенез алкогольных циррозов печени.

В-третьих, выделена группа неалкогольных стеатогепатитов, которые реже, чем вирусные, алкогольные и аутоиммунные поражения печени, протекают в активной форме.

Проведенные исследования дают возможность объяснить особенности представленных в табл. 2 данных. Резкое снижение активности стеатогепатита характерно при соблюдении алкогольной абстиненции. Поэтому в ряде случаев заболевания, отнесенные к третьей (тяжелой) степени тяжести (по Ju. Ludwig, 2000), со временем могут «перейти» во вторую (средняя) и возможно даже в первую (умеренная) степень поражения печени. Возврат к большим дозам алкоголя приводит к сравнительно быстрому переходу заболевания в форму стеатогепатита с ближайшим неблагоприятным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивашкин В.Т., Шулпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. – 2000. – № 2. – С. 41–45.
- Хазанов А.И. Клинические аспекты вирусных и алкогольных заболеваний печени // Рос. мед. вести. – 2000. – № 1. – С. 4–11.
- Хазанов А.И., Васильев А.П., Родин Ю.А. и др. Исходы остро вирусного гепатита, цирроза печени и цирроза-рака печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5. – С. 10–15.
- Шулпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии // Рус. мед. журн. – 2000. – № 15–16. – С. 630–632.
- Bellentano S., Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver in NACH and ACH // Falk Symposium Steatohepatitis, 2000. – P. 4.
- Brunt E. Histological grading and staging of Nonalcoholic steatohepatitis // Falk Symposium Steatohepatitis, 2000. – P. 14–15.
- James O. Nonalcoholic Steatohepatitis (NACH). // Gut. – 2000. – Vol. 32, suppl 1. – P. A18–A19.
- Lieber C.S. Beneficial effects of polyenylphosphatidcholine (PPC) in alcoholic and non-alcoholic liver injury // Falk Symposium Steatohepatitis, 2000. – P. 85–86.
- Lieber C.S. Alcohol and the liver: new insights in pato-

- genus result in better treatment // Gut. – 2000. – Vol. 32, suppl. 1. – P. A17.
10. Lieber C.S., Leo M.A., Aleynik M.K. et al. Polyethylphosphatidecholine: Decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1997. – Vol. 21. – P. 375–379.
11. Ludwig Ju. The pathology und classification NACH // Falk Symposium Steatohepatitis, 2000. – P. 12–13.
12. Mato J., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo controlled, doubling multicenter clinical trial // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.

#

УДК [616.126.42-007.43-059:618.14/.15-007.43]-053.1

Пролапс митрального клапана как один из фенотипических маркеров генерализованной дисплазии соединительной ткани у женщин с выпадением половых органов

Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, Л.И. Титченко, С.В. Савельев, В.Л. Гришин, Н.И. Яковлева

(Московская городская больница № 17, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии МЗ РФ, Научно-исследовательский институт морфологии человека)

Пролапс митрального клапана (ПМК) – распространенная патология со значительно варьирующими клиническими проявлениями. В литературе неоднократно поднимался вопрос о генезе ПМК: что это – самостоятельная нозологическая единица с аутосомно-доминантным типом наследования или проявление врожденных либо приобретенных заболеваний. Распространенность ПМК среди населения колеблется от 6 до 15% [3, 19, 20].

Тонкая грань между «большими» самостоятельными наследственными синдромами, обусловленными аномалией развития соединительной ткани (Марфана, Элерса–Данлоса и др.), и малыми недифференцируемыми формами дисплазии соединительной ткани (ДСТ) с висцеральными проявлениями, при которых ПМК – один из основных симптомов, позволяет рассматривать его как общий маркер «несостоятельности» соединительной ткани.

Установление диагноза выраженных форм ДСТ (синдромы Марфана, Элерса–Данлоса и др.) в большинстве случаев не вызывает затруднений, в то время как малые недифференцированные формы часто остаются незамеченными: несмотря на их значительную распространенность среди населения – 68,8%, выявляемость этих заболеваний не

превышает 2,4% [12]. Наибольшее количество (53%) больных с ДСТ – женщины [5].

Значимыми критериями при диагностике малых недифференцируемых форм ДСТ являются искривления позвоночника, астеническая форма грудной клетки, гипотония, гипотрофия, плоскостопие, гипермобильность суставов, миопия, астигматизм, ПМК, нефроптоз и др. [4].

По мнению Л.Г. Терещенко [15], клинические проявления ДСТ – это сочетание симптомов или синдромов, являющихся отражением аномального биосинтеза и деградации волокнистых структур соединительной ткани, от тяжелых системных до легких, маловыраженных вариантов с большим количеством переходных форм, среди которых даже ПМК можно рассмотреть как проявление ДСТ [3]. Неслучайно у больных с ПМК выделен комплекс фенотипических маркеров «слабости» соединительной ткани кожи, опорно-двигательного аппарата, глаз: астеническая конституция, повышенная растяжимость кожи, миопия, воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, положительные признаки большого пальца и запястья, продольное и поперечное плоскостопие, синдром гипермобильности [9].

Если частота ПМК в популяции составляет 15% [20], то при «больших» нозологически само-

стоятельных наследственных синдромах она увеличивается, в частности при синдроме Элерса–Данлоса – до 45% , а при синдроме Марфана – до 91% [3].

Высокая распространенность ДСТ среди населения в сочетании с наследственным характером патологии, которая в большинстве (73,8%) случаев передается по аутосомно-доминантному типу [24], значительные затруднения, возникающие при ее выявлении, вызывают обеспокоенность медиков и обуславливают актуальность проблемы.

Учитывая высокую распространенность ПМК среди населения и общепризнанный факт, что эта нозологическая единица является одним из маркеров ДСТ сердца [9], мы решили рассмотреть проблему ПМК как проблему генерализованной ДСТ у больных с пролапсом внутренних женских половых органов – частным проявлением ДСТ на уровне репродуктивной системы – на уровне многих органов и систем, так как только в единичных работах были предприняты попытки объединить эти аномалии в единый комплекс маркеров «слабости» соединительной ткани [21].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 208 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 38,9 года) с пролапсом (опущение и выпадение) внутренних половых органов. У всех больных отмечались те или иные проявления ДСТ на уровне различных органов и систем, поэтому пролапс внутренних половых органов рассматривался нами не как самостоятельное заболевание, а как одно из проявлений генерализованной ДСТ на уровне репродуктивной системы.

Учитывая различную степень выраженности симптомов ДСТ на уровне многих органов и систем, мы разработали критерии ее оценки (см. таблицу). Согласно этим критериям, все больные разделены на 3 группы в зависимости от выраженности ДСТ.

В первую группу вошли 34 (16,3%) пациента с легкими (слабо выраженными) клиническими проявлениями ДСТ (сумма баллов до 9) .

Во вторую группу включены 74 (35,6%) больные с проявлениями ДСТ средней степени выраженности (умерено выраженными; сумма баллов от 10 до 16).

Третью группу составили 100 (48,1%) пациенток с тяжелыми (выраженными) проявлениями ДСТ (сумма баллов 17 и более).

В комплекс исследований входили:

- общие лабораторные исследования;
- подометрия Фридланда, манометрическое исследование силы кистей рук;
- рентгенологические исследования (по показаниям);
- УЗИ желчного пузыря и почек в положении стоя (по показаниям) при подозрении на нефроптоз,

эхокардиография (исследование проводили на аппарате «Acusson» 128 XP/10);

- морфологическое и иммуногистохимическое исследование круглой и крестцово-маточной связок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эхокардиография с целью выявления ПМК проведена 180 (86,5%) из 208 пациенток: 92(92%) больным из третьей группы, 62 (83,8%) – из второй и 26 (76,5%) – из первой.

ПМК диагностирован у 43,3% больных, причем частота выявления ПМК с регургитацией составила 15%. Согласно данным И.А. Викторовой [4], частота регургитации при ПМК у больных с ДСТ находится в прямой зависимости от тяжести ДСТ и при ее выраженных проявлениях может достигать 24,4%, что подтвердили результаты проведенных нами исследований.

Установлено, что частота и степень выраженности ПМК зависели от выраженности ДСТ: чем более выраженными были проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем чаще диагностировали ПМК (рис. 1) и тем выраженнее были его клинические и эхокардиографические проявления. Так, в третьей группе частота обнаружения ПМК достигла 45,7%, причем у 23,8% пациенток амплитуда пролабирования створки была более 0,8 см, а регургитация выявлена у 19,1%. Частота выявления ПМК во второй группе принципиально не отличалась от таковой в третьей: ПМК диагностирован у 41,9% больных, но проявления его были слабо выраженными, амплитуда пролабирования у 92,3% была не более 0,7 см, у 7,7% – 0,8 см, а регургитация выявлена у 15,3% обследованных. В первой группе ПМК диагностирован лишь у 29,4% больных, регургитация не выявлена ни у одной.

Рассматривая ПМК как проявление не только ДСТ сердца, но и генерализованной ДСТ на уровне многих органов и систем, у больных с пролапсом внутренних органов мы выявили:

- искривление позвоночника по типу кифосколиоза, сколиоза, лордоза у 38% больных третьей группы, у 21,6% – второй и у 5,9% – первой группы;
- плоскостопие у 82% больных третьей группы (причем продольное плоскостопие III степени в сочетании с поперечным обнаружено у 28%), у 64,8% – второй и лишь у 41,1% – первой (в основном плоскостопие I–II степени). По данным И.А. Викторовой [4] и Л.Г. Терещенко [15], частота сколиоза и плоскостопия даже при слабо выраженных недифференцируемых формах ДСТ может достигать 35–75% с манифестацией уже к 26–30 годам у 88% больных. У пациенток с «большими» нозологически самостоятельными наследственными синдромами частота патологии достигает 100%;

Критерии оценки степени выраженности ДСТ

«Малые» признаки: по 1 баллу	Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела Отсутствие стрий на коже переднебрюшной стенки у женщин, в анамнезе которых были роды Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии Уплотнение свода стопы Склонность к легкому образованию «синяков», повышенная кровоточивость тканей Кровотечение в послеродовом периоде Вегетососудистая дистония Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)
«Большие» признаки: по 2 балла	Сколиоз, кифоз, кифосколиоз Плоскостопие II–III степени Эластоз кожи Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжениям связочного аппарата суставов Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям. Тонзиллэктомия Варикозная болезнь, геморрой Дискинезия желчевыводящих путей Нарушение эвакуационной функции желудочно-кишечного тракта Угроза преждевременных родов при сроке беременности 32–35 нед, преждевременные роды Быстрые и стремительные роды в анамнезе с (или без) гипотоническим кровотечением в третьем периоде Пролапс внутренних женских половых органов и грыжи у родственников первой линии
Тяжелые проявления и состояния, послужившие показанием к выполнению оперативных вмешательств, а также изменения анатомических взаимоотношений, обусловившие нарушения функции органов: по 3 балла	Грыжи Спланхноптоз Варикозная болезнь и геморрой (хирургическое лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями Привычные вывихи суставов или вывихи более двух суставов Нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта, подтвержденные результатами лабораторных исследований (рентгенологические и рентгеноскопические) Дивертикулы, долихосигма Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции

Примечание. Сумма баллов до 9 – легкая степень тяжести (слабо выраженные изменения), 10–16 – средняя степень тяжести (умеренно выраженные), 17 и более – тяжелая степень (значительно выраженные).

• гипермобильность суставов, вывихи, растяжения связочного аппарата суставов у 44% больных третьей группы, 8,1 и 5,9% – второй и первой групп соответственно, что принципиально не отличалось от данных литературы – 47–48% [4, 15]. У одной больной с рецидивом пролапса внутренних половых органов выявлен привычный вывих подвздошной кости. Ряд авторов указывают, что гипермобильность суставов при ПМК может служить самостоятельным маркером генерализованной ДСТ в 46–52% случаев [21–23].

На уровне других органов и систем симптомокомплекс ДСТ проявлялся следующим образом: вегетососудистая дистония диагностирована у 60% больных, варикозная болезнь выявлена у 64% пациенток третьей группы, у 45,9% – второй и у 41,1% – первой группы, частота геморроя составила 52, 43,2 и 11,7% соответственно.

Несостоятельность клапанного аппарата и мо-

торной функции прослеживалась и на уровне органов желудочно-кишечного тракта: дуоденогастральный рефлюкс выявлен у 8 и 5,4% пациенток в третьей и второй группах соответственно, указания на дискинезию желчевыводящих путей в анамнезе имели 20% больных третьей группы, 8,1% – второй и 5,9% первой.

Эластоз кожи в третьей группе наблюдался у 22% больных, во второй – у 10,4%, что не противоречит данным литературы, согласно которым частота этой патологии 10–37,5% [2, 4, 7]. У больных первой группы подобных проявлений не обнаружено. Преобладанием эластического компонента объяснялось и отсутствие стрий у 26% больных со значительно выраженными проявлениями ДСТ, у 21,6% – с умеренно выраженными и у 17,6% – со слабо выраженными.

Операции по поводу грыж проведены 14,4% женщин, причем 13,5% из них были из третьей

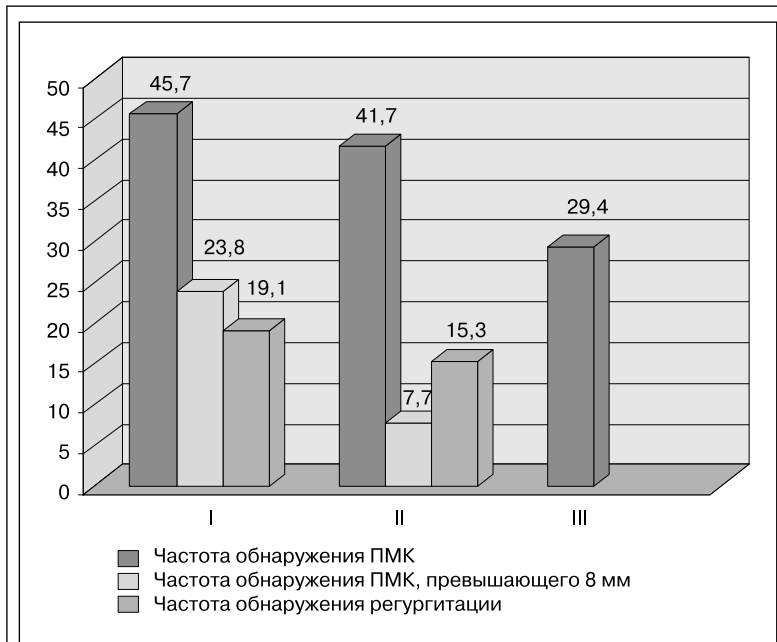


Рис. 1. Частота и степень выраженности ПМК в группах в зависимости от тяжести ДСТ.
I – третья группа; II – вторая; III – первая

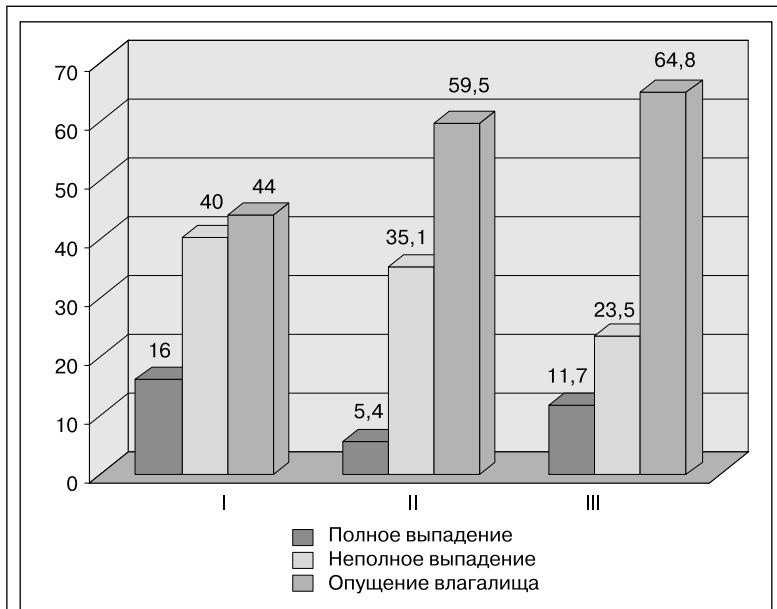


Рис. 2. Корреляция степени тяжести пролапса в группах.
I – третья группа; II – вторая; III – первая

группы. Диастаз прямых мышц живота выявлен у 24% пациенток, что дает право говорить о зависимости частоты возникновения грыж от выраженности ДСТ у больных с ПМК. Результаты проведенного нами исследования не противоречат данным других исследователей [2, 3, 14].

Нефроптоз выявлен у 6,7% больных, причем из третьей группы было 5,8%, в то время как в попу-

ляции частота нефроптоза, по данным Н.А. Лопаткина [8], не превышает 1,5%.

Высокая частота пролапса внутренних женских половых органов (100%) объяснялась профилем специальности и целенаправленным отбором больных для выявления генерализованной ДСТ. Чем ярче были проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем более тяжелыми формами был представлен пролапс женских половых органов. Так, в третьей группе тяжелые формы пролапса гениталий обнаружены у 56% больных, из них у 72% отмечено сочетание пролапса с недержанием мочи (рис. 2).

Для того чтобы оценить значимость различных факторов, обусловивших пролапс внутренних половых органов у пациенток молодого возраста, и подтвердить роль ДСТ в его развитии, мы изучили паритет данной категории больных и длительность прогрессирующей заболелания.

У обследованных больных отмечалась тенденция к невынашиванию беременности (рис. 3), что согласуется с данными литературы. Ведущими проявлениями были угроза прерывания беременности при небольших сроках, преждевременные роды, несвоевременное отхождение околоплодных вод [2, 17].

Из 206 рожавших женщин 172 (83,5%) связывали развитие пролапса внутренних половых органов с родами. Количество родов в группах было приблизительно одинаковым. У обследованных не выявлено факторов, способствующих повышению внутрибрюшного давления (затяжные роды, оперативные пособия в родах, тяжелые травмы тазового дна) и развитию пролапса внутренних половых органов. Наоборот, отмечена тенденция к быстрым и стремительным родам, что является патогномичным признаком ДСТ [2, 4, 17]. Чем ярче были выражены проявления ДСТ в группах, тем выше была частота быстрых и стремительных родов: в третьей группе они составили 50,3% (первые роды), в то время как в первой – 12,5%. Такая же тенденция отмечена и при повторных родах.

Тем не менее, чем выраженнее были проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем раньше развивался пролапс. В течение первого года после первых родов в третьей группе тяжелый пролапс развился у 33,3% больных, а во второй и первой – у 25 и 13,3% соответственно.

Таким образом, характерное для больных с ДСТ течение беременности и родов, раннее формирование пролапса после неосложненных, нередко единственных родов позволили подтвердить наличие ДСТ у обследованных больных, а роды рассматривать как фактор, провоцирующий формирование пролапса внутренних половых органов у больных с генерализованной ДСТ.

ДСТ, несомненно, имела наследственный характер. Частота грыж у родственников обследованных больных (первая линия – отец, мать, братья, сестры) составила 14,4%, у больных, у которых возникали рецидивы пролапса, – 29,4%. Пролапс внутренних половых органов наблюдался у родственников 26% больных третьей группы, во второй и первой частота его развития была ниже – 8,1 и 5,9% соответственно. Плоскостопие и сколиоз отмечены у родственников 19,2% больных третьей группы, склонность к кровоточивости тканей – 12,5%, варикозная болезнь – 36,5%, геморрой – 6,7%, склонность к гипотонии – 22,1%, привычные вывихи – 4,8%.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований не противоречат данным отечественных авторов. Наличие фенотипических маркеров ДСТ у больных с ПМК (эластоз кожи – у 58,3%, варикозная болезнь – у 19,6%, миопия – у 48,3%, сколиоз – у 68%, продольное плоскостопие – у 61,5%, гипермобильность суставов – у 62,5% [10, 11]) свидетельствует о генерализованном характере поражения, и диагноз ДСТ у больных этой категории не вызывает сомнений. При этом чем больше баллов по совокупности симптомов ДСТ на уровне других органов и систем набирали больные, тем больше частота развития у них ПМК (45,6%) была схожа с таковой у больных с нозологически самостоятельным синдромом Элерса–Данлоса (45–56 %) [2–4].

В связи с отсутствием изменений при рутинных лабораторных исследованиях, неспецифичностью электронно-микроскопической оценки коллагеновых фибрилл, отсутствием биохимических нарушений, а также реализацией дефекта на уровне экспрессии генов оценка клинических проявлений ДСТ играет основную роль в диагностике [2, 4, 18].

Тем не менее диагноз ДСТ подтвержден нами и на иммуногистохимическом уровне, так как с морфологической точки зрения при исследовании связочного аппарата внутренних половых органов отмечалось лишь незначительное разобщение гладкомышечных пучков врастающими пучками коллагеновых волокон (подобные изменения обнаружены при исследовании дермы у больных с синдромом Элерса–Данлоса [16]). Однако подобная морфологическая картина неспецифична для ДСТ, поэтому при установлении диагноза могла быть использована только как вспомогательный критерий.

При иммуногистохимическом исследовании были выявлены уменьшение количества коллагенов 2-го и 3-го типов и особенно значительно 1-го типа в круглых связках и диффузное уменьшение содержания коллагена (на $40 \pm 15\%$) в крестцово-маточных связках, а при десятикратном увеличении установлено депонирование синтезированного коллагена внутри фибробластов, что характерно для ДСТ [13].

Кроме того, вспомогательными методами диагностики ДСТ могли служить исследования, связанные с оценкой состояния тромбоцитарного звена: морфологическая и функциональная характеристики тромбоцитов (ТВ).

По данным литературы, для больных с ДСТ характерна склонность к кровотечениям, легкому образованию «синяков». В проведенном нами исследовании подобные проявления отмечены у 68% больных. Кроме того, 76% пациенток третьей группы и 43,2% – второй предьявляли жалобы на повышенную кровоточивость при повреждении кожи, в первой группе подобные проявления наблюдались лишь у 17,6% больных. Сложившаяся ситуация могла объясняться не только слабостью констрикции стенки сосудов вследствие патологии коллагена, но и уменьшением количества коллагена в тканях, которое имеет генерализованный характер и вызывает неполноценность самих ТВ [18]. Недостаточность коллагенового каркаса ретикулярной сети ТВ у больных приводила к появлению вакуолизированных, гигантских форм (до 35,1–47,4%) при одновременном уменьшении количества зрелых (до 35–41,9%), что не противоречило данным литературы [18]. Подобные изменения обуславливали функциональную неполноценность самих ТВ. При исследовании агрегатограмм боль-

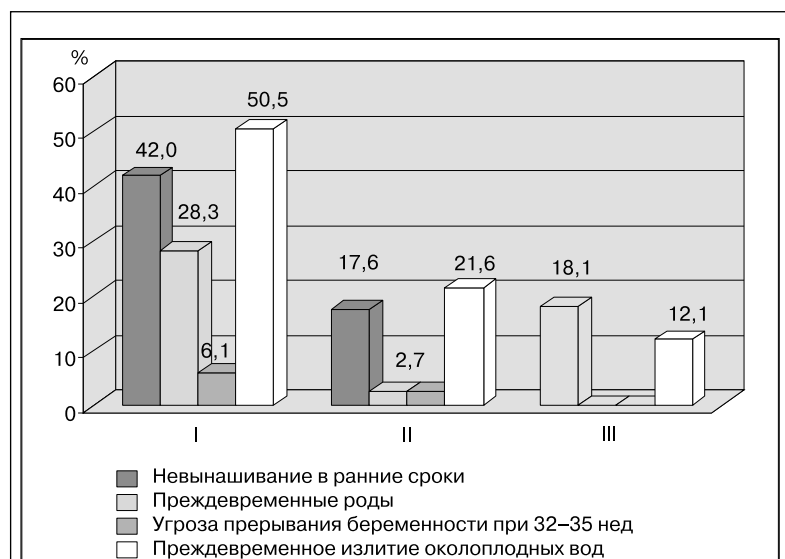


Рис. 3. Частота невынашивания беременности в группах. I – третья группа; II – вторая; III – первая

ных с ДСТ выявлена астенизация тромбоцитов, которая проявлялась в уменьшении их максимального среднего радиуса на 33,9%, снижении максимальной скорости приращения среднего радиуса агрегата на 40,7%, снижении максимальной амплитуды агрегатограммы на 5,4%, а также снижении максимальной скорости приращения максимальной амплитуды агрегатограммы на 8,1%.

Таким образом, разработанные нами критерии выявления и оценки степени тяжести клинических проявлений ДСТ на экстрагенитальном уровне, вспомогательные методы исследования (эхокардиография и др.), а также иммуногистохимические исследования в сочетании с исследованием функциональной активности ТВ позволили подтвердить диагноз ДСТ и доказать, что пролапс внутренних женских половых органов наряду с ПМК у моло-

дых женщин после неосложненных родов, при нормальном гормональном фоне и отсутствии факторов, способствующих повышению внутрибрюшного давления, является не самостоятельным заболеванием, а лишь одним из симптомов генерализованной ДСТ.

Высокая стоимость иммуногистохимических исследований и недоступность при диагностике ДСТ ограничивают их широкое внедрение в практическое здравоохранение и тем более исключают возможность использования в качестве скрининга. Эхокардиография клапанного аппарата сердца, имеющая высокую специфичность при диагностике ПМК, в сочетании с изучением агрегационной способности ТВ может быть применена как вспомогательный метод для выявления ДСТ у больных с ПМК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блинникова О.Е. Медицинская генетика. – М., 1985. – С. 1–25.
2. Блинникова О.Е. Характеристика и генный анализ клинического полиморфизма синдрома Элерса–Данлоса: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 1986. – 143 с.
3. Бочкова Д.Н., Потемкин Е.Л. Фенотипические корреляции у кардиологических больных // Тер. арх. – 1987. – № 1. – С. 126–128.
4. Викторова И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазий соединительной ткани: Дис. ...канд. мед. наук. – Омск, 1993. – 130 с.
5. Гофман О.М. Дифференциально-диагностическое значение малых аномалий развития в оценке состояния здоровья детей: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 1987. – 152 с.
6. Делягин В.М. Синдром Элерса–Данлоса у детей // Педиатрия. – 1988. – № 12. – С. 8–15.
7. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М., 1996.
8. Лопаткин Н.А. Урология. – М., 1992. – 320 с.
9. Мартынов А.И., Стенура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // Тер. арх. – 1996. – Т. 68, № 2. – С. 40–43.
10. Мартынов А.И., Стенура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Эхокардиографические и фенотипические исследования у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани // Рос. мед. вести. – 1997. – Т. 2, № 2. – С. 48–54.
11. Остроумова О.Д. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейровегетативный статус при синдроме ДСТ сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 406 с.
12. Пилых А.Д. Состояние сердца и органов брюшной полости у детей с дисплазией соединительной ткани (клинико-эхографические исследования): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 153 с.
13. Соколов Б.П., Шер Б.М., Козлов Е.А. и др. Структурная характеристика коллагена кожи и реберного хряща при СЭД 2-го типа // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 1. – С. 24–29.
14. Сумароков А.В., Долицкая Т.М., Овчаренко К.Н. Аномально расположенные хорды в комплексе проявлений малых аномалий соединительной ткани // Тер. арх. – 1989. – № 10. – С. 143–145.
15. Терещенко Л.Г. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при дисплазии соединительной ткани: Дис. ...канд. мед. наук. – Новосибирск, 1994. – 112 с.
16. Шер Б.М. Молекулярно-генетическая характеристика коллагенов при некоторых наследственных заболеваниях соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1988. – 176 с.
17. Шульман Д., Симпсон Д. Наследственные болезни при беременности. – М.: Медицина, 1985. – 511 с.
18. Юрлов В.М. Геморрагические тромбоцитопатии: Дис. ... д-ра мед. наук. – Куйбышев, 1979. – 408 с.
19. Brown O.R., Kloster F.E. Echocardiographic criteria for mitral valve prolapse. Effect of transducer position // Circulation (abstr.). – 1975. – Vol. 51–52. – P. 165.
20. Barrett C.C., Kirtley M., Mangham R. // J. La med. Soc. – 1991. – Vol. 143, – N 5. – P. 41–42.
21. Glesbi M.I., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J. Amer. Med. Ass. – 1989. – Vol. 262, N 4. – P. 523–528.
22. Ondrasik M., Rybar I., Rus V., Bosak V. Joint hypermobility in primary mitral valve prolapse patients // Clin. Rheumatol. – 1988. – Vol. 7, N 1. – P. 69–73.
23. Rajapakse C.N., Al-Orainey I.O., Al-Harhi S.S. et al. Joint mobility and mitral valve prolapse in an Arab population // Brit. J. Rheumatol. – 1987. – Vol. 26, N 6. – P. 442–444.
24. San Q. B., Lhang K.I., Cheng T.O. et al. // Amer. Heart J. – 1990. – Vol. 120, N 11. – P. 924–948.

Неинвазивная вентиляция легких у больных с острым инфарктом миокарда

С.П. Грачев, А.М. Шилов, А.Н. Розин

(Кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней» факультета повышения профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

В настоящее время терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ) детально разработана и подробно изложена в различных рекомендациях, основанных на так называемой доказательной медицине, смысл которой заключается в назначении того или иного препарата с последующей оценкой его влияния на течение и прогноз болезни [1, 5].

Возможности разработки стандартных рекомендаций при различных критических состояниях несколько ограничены, так как при этом увеличивается значение субъективного фактора (профессиональная подготовка, временной фактор и т. п.). Это в большой мере относится и к принятию решения о методе лечения при развитии отека легких у больных с ОИМ.

Лечебные мероприятия при кардиогенном отеке легких (КОЛ), развившемся на фоне ОИМ, должны быть направлены в первую очередь на [7]:

- уменьшение «накопления воды» в легких путем максимально допустимого снижения гидростатического давления в легочном капилляре (давления заклинивания легочной артерии – ДЗЛА);
- создание минимальной пред- и постнагрузки для левого желудочка;
- поддержание инотропной функции сердца;
- обеспечение адекватной оксигенации артериальной крови.

Несмотря на существование широкого спектра фармакологических препаратов (различные вазодилататоры, катехоламины, мочегонные), основной причиной смерти при ОИМ остается сердечная недостаточность. Это побуждает исследователей и клиницистов продолжать поиск новых методов лечения таких тяжелых осложнений, как КОЛ. Одним из этих методов является неинвазивная вентиляция легких, которая может способствовать быстрому улучшению механики дыхания, газообмена и гемодинамики на фоне уменьшения диспноэ.

Цель настоящей работы – оценка влияния неинвазивной вентиляции легких на показатели центральной гемодинамики и газовый состав крови у больных с ОИМ, осложненным отеком легких

и/или кардиогенным шоком, а также переносимости больными неинвазивной масочной вентиляции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами предпринята попытка включить неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением (NIPPV) в комплексную терапию осложненных форм ОИМ. В исследуемую группу вошли 57 пациентов (мужчин – 35, женщин – 22; средний возраст $62 \pm 5,8$ года) с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, находившихся в отделении терапевтической реанимации Городской клинической больницы № 33 им. Остроумова КЗ г. Москвы с диагнозом «крупноочаговый инфаркт миокарда, осложненный отеком легких и/или кардиогенным шоком». У 41 пациента инфаркт был повторным. У всех больных выявлено осложнение в виде отека легких, которое у 42 сочеталось с кардиогенным шоком. В качестве объективных показателей тяжести состояния пациентов использованы некоторые параметры центральной гемодинамики и газового состава крови. У всех пациентов наблюдались выраженные клинические проявления отека легких: вынужденное положение тела, цианоз и акроцианоз, пресистолический ритм галопа, влажные застойные хрипы в легких от углов лопаток до верхушек, одышка: средняя частота дыхательных движений (ЧДД) по группе $27 \pm 1,2$, максимальная – 38, минимальная – 12 в 1 мин. Отражением гипоксемии являлись беспокойство, неадекватность поведения и оценки ситуации, недостаточно критичное отношение к своему состоянию. Гипоксемия объяснялась крайне низким сердечным выбросом: в среднем по группе сердечный индекс (СИ) составил $2,0 \pm 0,1$ л/мин \cdot м², минимальный – 1,3 л/мин \cdot м², максимальный – 2,7 л/мин \cdot м², при этом ДЗЛА в среднем по группе было равно $24,6 \pm 3,1$ (от 5 до 50) мм рт. ст., что свидетельствовало о выраженном гипокинетическом состоянии при высокой преднагрузке. У всех пациентов отмечалась гипоксемия: PO_2 артериальной крови в це-

лом по группе составило $57,4 \pm 3,2$ (от 33 до 86,4) мм рт. ст. Необходимо напомнить, что данные показатели гемодинамики зарегистрированы у пациентов на фоне проведения максимальной медикаментозной терапии: вазодилататоры (нитроглицерин) и катехоламины, добутамин, допамин или адреналин в зависимости от особенностей гемодинамики.

В стандартную схему лечения входили нитроглицерин (внутривенно капельно), мочегонные (при исключении гиповолемии), добутамин в дозе 10–15 мкг/кг в 1 мин, допамин по 5–15 мкг/кг в 1 мин, гепарин по стандартной схеме, аспирин в дозе 125 мг/сут, дополнительный кислород по 6–8 л/мин через носовые канюли. Неинвазивную вентиляцию легких проводили респиратором «Puritan Bennett 7200» (США), при этом использовали следующие режимы: СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях) 4–10 см вод. ст. и поддержка давлением (PSV) до 20 см вод. ст. с ПДКВ (РЕЕР) до 4,5–8,5 см вод. ст., FiO_2 – 0,21, продолжительность ИВЛ – от 1 ч до 7 сут.

У 17 пациентов осуществляли зондирование правых отделов сердца катетером Swan-Ganz с регистрацией и обчетом параметров гемодинамики на аппарате AS-3 (Datex), забором проб крови из периферической и легочной артерий.

Показанием к началу респираторной поддержки служила резистентность отека легких к проводимой медикаментозной терапии. Измерения исходных параметров гемодинамики и газового состава крови выполняли через 30 мин после прекращения назального введения кислорода. На фоне постоянного параллельного внутривенного введения катехоламинов и вазодилататоров в различных дозах повторные измерения осуществляли через 60 мин после начала респираторной поддержки.

В исследуемую группу не были включены пациенты, у которых получен гемодинамический эффект от медикаментозной терапии. Перед нами ставился вопрос: что предпринимать дальше у больных, у которых выявлена рефрактерность к медикаментозной терапии. Мы остановили свой выбор на неинвазивной вентиляции легких. Теоретическим обоснованием данного выбора послужили следующие моменты.

- У пациентов с КОЛ работа дыхания повышена вследствие снижения растяжимости и повышения сопротивления дыхательных путей (интерстициальный и бронхиальный отек) [8], энергетические затраты на нее в условиях сниженного СИ достигают 30% от сердечного выброса [4]. Следовательно, снизив эти затраты, мы уменьшим долю СИ, направленную к дыхательной мускулатуре, перераспределив ее в другие отделы сердечно-сосудистой системы.

- Функционирование левого

желудочка (ЛЖ) у больных данной группы происходит по следующим законам: невосприимчивость к изменениям преднагрузки и чувствительность к изменениям постнагрузки [2, 9]. Этим условиям отвечает неинвазивная вентиляция легких, снижающая постнагрузку для ЛЖ за счет повышения внутриплеврального давления [11, 12].

- Согласно закону «двух компонентов» для легких [13], повышение внутриплеврального давления на вдохе приводит к снижению гидростатического давления в интерстициальном пространстве [15] и гидростатического давления в легочном капилляре, тем самым уменьшая накопление жидкости в легких в соответствии с законом Старлинга:

$$Q_{\text{мл}} = K [(P_c - P_{\text{вн}}) - \sigma (P_c - P_{\text{вн}})],$$

где K – стандартный коэффициент, P_c – гидростатическое давление в сосуде, $P_{\text{вн}}$ – гидростатическое давление вне сосуда, σ – коэффициент отражения белка, P_c – онкотическое давление в сосуде, $P_{\text{вн}}$ – онкотическое давление вне сосуда.

- Временной фактор: отек легких – тяжелое осложнение ОИМ, для устранения которого требуется провести неотложные лечебные мероприятия; из литературы известно, что клиническое улучшение наступает в достаточно короткий период времени [6, 10].

У всех пациентов использовали лицевую маску, вентиляцию проводили респиратором «РВ-7200» в режиме СРАР с поддержкой давлением в среднем по группе 16,7 см вод. ст. (максимальное – 25, минимальное – 10), положительное давление в конце выдоха в среднем по группе 5,7 см вод. ст. (максимальное – 8,5, минимальное – 4,6). Герметичность контура пациент–респиратор без утечки воздуха была достигнута у 96% больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования обработаны в стандартной статистической программе Excel (двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями). Хорошая и удовлетворительная переносимость NIPPV наблюдалась у 92% пациентов. Из осложнений отметим следующие: давление маски на лицо, затрудненный выдох (при ПДКВ более 8 см вод. ст.), снижение АД (при исходном ДЗЛА 5 мм

Таблица 1

Изменение частоты дыхательных движений, сердечных сокращений и артериального давления под влиянием NIPPV

Показатель	Фон	Через 1 ч после начала NIPPV	P
ЧДД, в 1 мин	27,3	18,8	<0,001
ЧСС, в 1 мин	110,8	99,9	<0,05
АД _{сист.} , мм рт.ст.	106,0	107,4	>0,05
АД _{диаст.} , мм рт.ст.	67,8	69,1	>0,05

Таблица 2

Изменение показателей центральной гемодинамики под влиянием NIPPV

Показатель	Фон	Через 1 ч после начала NIPPV	P
ПП, мм рт. ст.	9,6	11,5	<0,05
СДПЖ, мм рт. ст.	49,0	49,2	<0,05
КДДПЖ, мм рт. ст.	8,7	9,8	>0,05
СДЛА, мм рт. ст.	48,9	46,5	>0,05
КДЛА, мм рт. ст.	26,0	24,6	>0,05
ДЗЛА, мм рт. ст.	24,6	19,7	<0,05
СИ, л/мин на 1 м ²	2,03	2,01	>0,05
ИУРЛЖ	21,5	22,7	>0,05
ИУРПЖ	8,1	8,3	>0,05
ОПС, дин с/см ⁵	1846,6	1938,6	>0,05
ОЛС, дин с/см ⁵	302,0	364,1	<0,05

Таблица 3

Изменение показателей газового состава крови под влиянием NIPPV

Показатель	Фон	Через 1 ч после начала NIPPV	P
pH _{артер.}	7,44	7,46	>0,05
PO ₂ артер., мм рт. ст.	57,4	69,1	<0,001
PCO ₂ артер., мм рт. ст.	57,4	69,1	>0,001
PO ₂ смеш. веноз., мм рт. ст.	26,3	29,4	>0,05
HbO ₂ артер., %	88,4	93,2	<0,001

рт.ст.), пролежни от давления маски (при продолжительности вентиляции 7 сут).

Клиническое улучшение зафиксировано у 87% пациентов в течение первых 20–30 мин проведения NIPPV и выразалось в снижении ЧДД и ЧСС (табл.1), улучшении психоэмоционального состояния, уменьшении цианоза и акроцианоза, значительном уменьшении количества влажных застойных хрипов в легких.

Данные литературы о влиянии NIPPV на центральную гемодинамику у пациентов с КОЛ противоречивы. Некоторые авторы указывают на снижение насосной функции сердца при проведении NIPPV, объясняя это чрезмерным уменьшением притока крови к правым и соответственно левым отделам сердца, другие отмечают увеличение фракции выброса ЛЖ [14] или ее неизменность [11].

Нами получены следующие данные об изменениях показателей центральной гемодинамики на фоне NIPPV (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 1 и 2, на фоне NIPPV у пациентов с КОЛ происходило достоверное снижение ЧСС и ЧДД, повышение давления в правом предсердии, снижение ДЗЛА (при этом ОЛС возрастало). Не отмечено снижения АД, ОПС, СИ и достоверного изменения давления в правом желудочке (СДПЖ, КДДПЖ).

При анализе газового состава артериальной и смешанной венозной крови (табл. 3) зарегистрировано достоверное уменьшение выраженности гипоксемии: PO₂ возросло с 57,4 до 69,1 мм рт. ст., HbO₂ – с 88,4 до 93,2% при отсутствии изменений других показателей, причем это происходило при неизменной фракции вдыхаемого кислорода (FiO₂ – 0,21).

Таким образом, по нашим данным, под влиянием NIPPV происходили достоверное снижение гидростатического капиллярного давления в легких и улучшение газового состава артериальной крови, при этом не отмечалось отрицательного воздействия неинвазивной вентиляции на функцию левого желудочка. Все это находило отражение в быстром улучшении состояния пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Неинвазивная вентиляция легких хорошо переносится пациентами с ОИМ, осложненным отеком легких и/или кардиогенным шоком.
2. Под влиянием NIPPV у этих больных происходило достоверное снижение гидростатического легочного капиллярного давления без угнетения насосной функции сердца.
3. Неинвазивная вентиляция легких позволяла достоверно уменьшить выраженность гипоксемии без увеличения фракции вдыхаемого кислорода.
4. На фоне неинвазивной вентиляции быстро улучшалось состояние пациентов благодаря купированию или уменьшению отека легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алперт Дж, Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. – М.: Практика, 1994.

2. Морган Дж.Э., мл., Мэвид С.М. Клиническая анестезиология. – Кн 2. – М.: Бином, 2000.
3. Люсов В.А. Инфаркт миокарда // Кардиология. – 1999. – Т. 39. – № 9. – С. 8–12.

4. *Рябов Г.А.* Синдром критических состояний. – М.: Медицина, 1994. – 204 с.
5. *Стратегия* вторичной профилактики инфаркта миокарда // *Клин. фармакол. и терапия.* – 1994. – Т. 3. – № 3. – С. 6–15.
6. *Bersten A.D., Holt A.W., Vedic A.E.* et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask // *New Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1825–1830.
7. *Braunwald E.* Heart Disease. W.B. Saunders company, 1980. – P. 585–586.
8. *Broseghini C., Brandolese R., Poggi R.* et al. Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1988. – Vol. 138. – P. 355–361.
9. *Cohn J.N., Francioso J.A.* Vasodilator therapy of cardiac failure (first of two parts) // *New Engl. J. Med.* – 1977. – Vol. 297. – P. 27–31.
10. *Lenique F., Habis M., Lofaso F.* et al. Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in congestive heart failure // *Amer. Resp. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. A 644.
11. *Naughtan M.T., Rahman M.A., Hara K.* et al. Effects of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressure in congestive heart failure // *Circulation.* – 1995. – Vol. 9. – P. 1725–1731.
12. *Pinsky M.R., Summer W.R.* Cardiac augmentation by phasic high intrathoracic pressure support in men // *Chest.* – 1983. – Vol. 84. – P. 370–375.
13. *Rosenzweig D.Y., Hughes J.M.B., Glaizer J.B.* Effects of transpulmonary and vascular pressures on pulmonary blood volume in isolated lung // *J. Appl. Physiol.* – 1970. – Vol. 28. – P. 553.
14. *Vaisanen I.T., Rasanen J.* Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema // *Chest.* – 1987. – Vol. 92. – P. 481–485.
15. *West J.B.* et al. *Appl. Physiol.* – 1964. – Vol. 19. – P. 713.

#

Доброкачественные объемные образования лица и шеи

А.К. Винников

(Кафедра оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования)

Несмотря на успехи, которых достигла медицина, современные представления и имеющиеся в литературе сведения о клинике, диагностике и лечении доброкачественных опухолей и кистовидных растяжений лица и шеи основываются на небольшом клиническом материале. Вместе с тем количество таких больных продолжает нарастать. Все чаще опухолевые процессы диагностируются у молодых. Многие опухоли стали не только чаще встречаться, но и обладать большей агрессивностью роста [2, 7].

Среди значительного разнообразия объемных образований в области лица и шеи преобладают доброкачественные. Из-за медленного роста, отсутствия метастазирования им уделяется гораздо меньше внимания, чем злокачественным. Но по мере роста доброкачественные новообразования распространяются в окружающие органы и ткани, сдавливают магистральные сосуды и нервы, приводят к функциональным и органическим нарушениям, нередко угрожающим жизни больного [1, 4, 9]. Кроме того, отдельные виды доброкачественных и опухолеподобных процессов лица и шеи ряд исследователей рассматривают как состояния, которые могут способствовать злокачественному росту [3, 5, 8]. Клиническая злокачественность таких опухолей проявляется также большой частотой рецидивов, даже после радикально проведенного лечения [2, 7].

В начальных стадиях развития доброкачественные новообразования лица и шеи проявляются, как правило, незначительными неспецифическими признаками, в связи с чем на них не обращают внимания ни сами больные, ни врачи. Поэтому их ранней диагностике придается первостепенное значение [3, 7, 9].

Доброкачественные опухоли и кистовидные растяжения лица и шеи по внешнему виду, течению и локализации весьма разнообразны, нередко бывают нетипичными, что в ряде случаев ведет к диагностическим ошибкам. Трудность заключается и в том, что диагностика патологии данной области находится в компетенции нескольких специалистов (отоларингологов, онкологов, челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, нейрохирургов и др.). Поэтому в 80–95% случаев больные поступают на

Таблица 1

Состав больных по нозологическим группам при патологических изменениях в области лица

Гистологическое происхождение опухоли	Название опухоли	Количество больных
Эпителиальные опухоли	Плоскоклеточная папиллома	14
	Инвертированная папиллома	16
	Аденома	5
Опухоли мягких тканей	Гемангиомы	12
	Фибромы	5
	Нейрофибромы	1
	Неврилеммы	4
	Хемодектомы	2
	Миксомы	2
	Остеомы	20
Опухоли костной и хрящевой ткани	Хондромы	8
	Цементомы	2
Опухоли смешанного генеза	Амелобластомы	3
	Менингиомы	2
	Мукоцеле	15
Опухолеподобные образования (кистовидные растяжения лица)	Мукопиоцеле	7
	Пневмосинус	1
	Всего ...	119

Таблица 2

Состав больных по нозологическим группам при патологических изменениях в области шеи

Гистологическое происхождение опухоли	Название опухоли	Количество больных
I. Органные доброкачественные объемные процессы (глотка, гортань)		
Эпителиальные опухоли	Папилломы	14
Опухоли мягких тканей	Гемангиомы	12
Опухоли костной и хрящевой ткани	Хондромы	3
Опухолеподобные процессы (кистозидные растяжения)	Ларингоцеле	12
	Ларингопиоцеле	3
II. Внеорганные доброкачественные опухоли шеи		
Опухоли нейроэктодермального генеза	Невриномы	5
	Хемодектомы	4
Опухоли производных мезенхимы	Липомы	3
	Фибромы	1
В с е г о ...		57

лечение с распространенными опухолевыми процессами [2, 4, 5, 8].

В ЛОР-клинике РМАПО с 1992 по 2000 г. находились на лечении 176 больных с доброкачественными опухолями и кистозидными растяжениями лица и шеи. Анализ полученных данных позволил установить, что опухолевые поражения органов в указанной области возникают во все периоды жизни (обычно в возрасте от 40 до 65 лет) и развиваются значительно чаще у мужчин (в соотношении с женщинами 1,5 : 1). Сведения о гистологической структуре доброкачественных опухолей лица и шеи представлены в табл. 1 и 2.

Сложность топографической анатомии носа, околоносовых пазух, труднодоступность для визуального обозрения являются одной из причин поздней диагностики заболеваний. Кроме того, многие пациенты на ранних этапах болезни лечились по месту жительства по поводу воспалительных процессов в этой области, нередко с применением физиотерапии, которая иногда способствовала быстрому прогрессированию новообразований. Все это обусловило то, что большинство больных поступили в стационар с распространенными опухолевыми процессами.

У всех наблюдавшихся пациентов изучалась роль предшествующих заболеваний в возникновении доброкачественных опухолей и кистозидных растяжений в области лица и шеи. К числу predisposing факторов были отнесены:

- хронические воспалительные заболевания верхних дыхательных путей – 12 больных (6,8%);
- хронические инфекционно-аллергические процессы – 20 (11,4%);
- травма в области ЛОР-органов лица и шеи – 37 (21%); срок от момента получения травмы

до развития опухоли составил от 2 мес до 20 лет.

Своевременная диагностика новообразований в области лица и шеи является важным фактором в борьбе за здоровье и жизнь больного. Для ранней постановки диагноза большое значение имеет правильно собранный анамнез. На основании его изучения можно четко определить круг необходимых исследований для получения полной информации о заболевании.

Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее рино-, орофаринго- и ларингоскопию. При поражении лицевой области обязательно исследовали функцию органа зрения. Были выполнены специальные исследования по определению возможностей современных клинических методов в целях диагностики. Так, компьютерная томография (КТ), проведенная у 61 больного, позволяла установить локализацию, размеры и распространенность новообразований. Благодаря дифференциации мягких тканей можно было выявить инвазию опухоли через челюстную и заднюю стенку лобной пазухи в переднюю черепную ямку, орбиту, ретромаксиллярную область. При исследовании гортани определялись поражения хрящевого скелета, изменения вестibuлярных складок, грушевидного синуса, контуров просвета гортани (рис. 1, 2).

Ядерно-магнитно-резонансные исследования, выполненные у 63 больных, дали возможность точно установить границы поражения, глубину опухолевой инвазии, особенно когда это касалось мягких тканей орбиты, полости черепа и органов шеи (рис. 3, 4).

Анализ результатов фиброскопии (87 больных) позволяет утверждать, что при различных опухолях и кистозидных растяжениях лица и шеи этот



Рис. 1. Томограмма больного П. с инвертированной папилломой. Фронтальная проекция. Опухоль занимает полость носа, гайморову и решетчатую пазуху справа



Рис. 2. Томограмма больного П. Аксиальная проекция

метод обеспечивает исследование слизистой оболочки носа, глотки и гортани и облегчает диагностику новообразований, особенно в труднодоступных для осмотра местах – гортанных желудочках, подскладочном отделе гортани и носоглотке. Кроме того, фиброскопию широко использовали для забора опухолевого материала в целях последующего гистологического исследования

Решающим этапом в диагностике является гис-

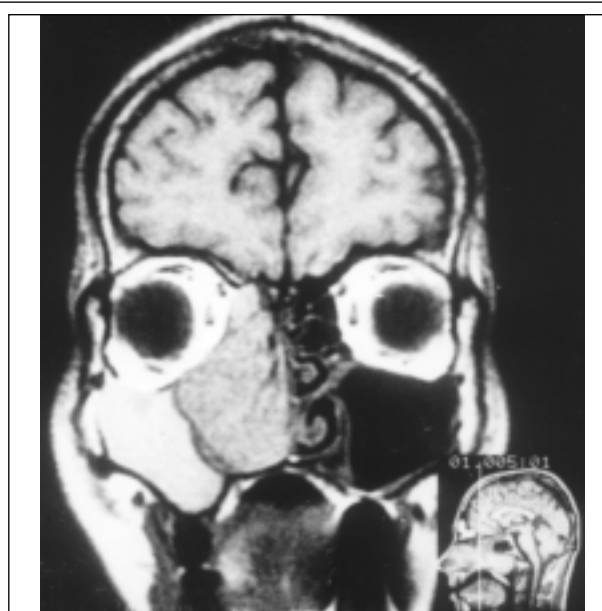


Рис. 3. Томограмма лицевого скелета больного Ю. с ангиофибромой. Фронтальная проекция. Опухоль занимает правую гайморову пазуху, полость носа и клетки решетчатого лабиринта

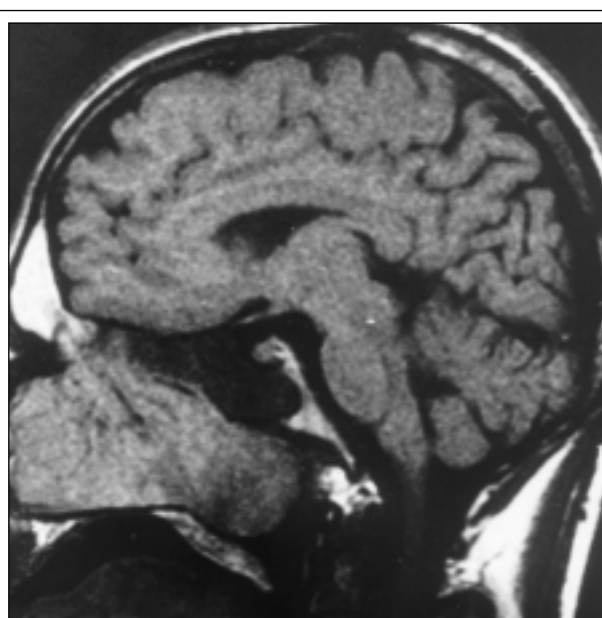


Рис. 4. Томограмма лицевого скелета больного Ю. Сагиттальная проекция

тологическое исследование структуры образования. Важное значение при этом имеют особенности проведения биопсии. Многие опухоли отличаются большим скоплением сосудов, и указанная манипуляция в таких случаях может привести к сильному кровотечению, что очень опасно при локализации новообразования в гортани, окологлоточном пространстве. Поэтому при подозрении на подобную опухоль, особенно залегающую в глубоких

структурах лица и шеи, целесообразно одномоментное ее удаление с одновременным гистологическим исследованием (экспресс-биопсия).

Клиническая картина доброкачественных опухолей и кистовидных растяжений лица и шеи проявляется значительным многообразием и определяется характером морфологического строения, физиологией органа, в котором они локализируются, а также распространенностью процесса. Свообразие клиники заключается в том, что большинство доброкачественных объемных процессов длительное время протекают скрытно. Требуется знание их начальной симптоматики для своевременного начала и успешного проведения лечения.

Более половины пациентов (148) поступили в стационар спустя 1–5 лет с момента появления признаков заболевания, причем многие из них уже с распространенными процессами, что потребовало расширенных хирургических вмешательств. Из первых симптомов чаще всего отмечались затруднение носового дыхания, нарушение секреции слизистой оболочкой, нарушение обоняния. Нередко характерными были кровянистые выделения из носа и наличие опухоли в носовых ходах, вплоть до полной их обтурации.

Частыми, но не ранними оказывались изменения со стороны органа зрения – появление припухлости, обычно в верхнем или верхневнутреннем углу глазницы. Позднее присоединялись экзофтальм и смещение глаза в ту или иную сторону в зависимости от исходной локализации новообразования, слезотечение, диплопия, снижение остроты зрения. Данные симптомы носили временный характер, после хирургического вмешательства зрительные функции восстанавливались. Для некоторых новообразований (прежде всего это касается остеом, опухолей из нервной ткани) наиболее типичным начальным симптомом была головная боль.

Самая разнообразная клиническая картина наблюдалась при органических доброкачественных опухолях шеи, что определялось их исходным расположением и распространенностью процесса. Особенно рано клинические признаки возникали при поражении голосовых складок. В первую очередь, это проявлялось дисфонией. Вначале отмечалась небольшая охриплость, которая постепенно усиливалась до афонии. Наиболее длительным развитием заболевания было при папилломатозе (от 5 до 27 лет), более коротким – при сосудистых опухолях и кистовидных растяжениях гортани (от нескольких месяцев до 6 лет). Охриплость и афония развивались при непосредственном поражении опухолью голосовых складок или в связи с нарушением процесса голосообразования вследствие неполного их смыкания. По мере роста опухоли из-за уменьшения просвета дыхательных путей присоединялись симптомы затруднения дыхания, вплоть до стеноза. Такой симптом, как кашель, наблюдался неодинаково часто, в основном при поражении задних от-

делов гортани и распространенных процессах в гортаноглотке. Иногда он носил приступообразный характер, менее редким и слабо выраженным был при сосудистых опухолях указанной локализации.

Боль и воспалительные явления не характерны при папилломатозе, хондромах и мало характерны при кистовидных растяжениях гортани. Для распространенных сосудистых опухолей боли в горле – частый, но не ранний симптом. Связан он с хронической травматизацией опухоли и присоединением воспалительных явлений.

Наличие симптомов дисфагии (неловкость при глотании, ощущение инородного тела) было типично для сосудистых образований глотки и гортаноглотки, при вовлечении в процесс вестибулярного отдела гортани (черпалонадгортанные складки, черпаловидные хрящи), а также для папилломатозного поражения надгортанника.

Кровотечение из глотки – грозный симптом, но тоже, как правило, присущий распространенной опухоли. Именно он заставлял «бить тревогу» и обращаться за медицинской помощью. Возникает этот симптом обычно при травматизации новообразования пищевым комком, кашле, чихании. Иногда связан с воспалительными явлениями, изъязвлением опухоли. Чаще бывают микрокровоотечения. Наличие кровохарканья, а также прожилок крови в мокроте – характерный признак малигнизации папиллом гортани.

Клиника внеорганных доброкачественных опухолей шеи также длительное время (годы) развивается бессимптомно, особенно если они недоступны осмотру. Несмотря на различие в гистогенезе, при определенной локализации (или только в области мягких тканей шеи, или при проникновении в область окологлоточного пространства) у таких новообразований имеется ряд сходных клинических симптомов. Так, при их наружной локализации больных беспокоят, в первую очередь, косметические дефекты – припухлость на боковой поверхности шеи. При пальпации – это чаще всего круглой или овальной формы образования, плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью. Нередко смещаемость определяется в поперечном направлении и отсутствует в вертикальном. Пульсация характерна для хемодектом, а болезненность при пальпации – для неврино. Трех больных с такими новообразованиями беспокоила головная боль.

При локализации опухолей в окологлоточном или заглоточном пространстве присоединялись симптомы дисфагии. Больные жаловались на ощущение инородного тела, затруднения при глотании, изменение тембра голоса. Во время орофарингоскопии в области задней или боковой стенки глотки определялось выпячивание (чаще со смещением миндалин к средней линии), покрытое неизменной слизистой оболочкой.

У половины больных с различными гистологическими формами опухоли, несмотря на ее значи-

тельные размеры, клиническая симптоматика была очень скудной и проявлялась лишь медленно растущей припухлостью в области боковой поверхности шеи. Обнаружение подобных образований на раннем этапе их развития позволяет провести своевременное хирургическое вмешательство (до разрушения окружающих тканей), сохранить функции носа, глотки, гортани и предупредить возможную малигнизацию.

Анализируя собственный опыт, мы пришли к заключению, что основным методом терапии при доброкачественных опухолях и кистовидных растяжениях лица и шеи является хирургический, учитывая склонность этих новообразований к интенсивному, часто деструктирующему росту и озлокачествлению. Исключение составляют остеомы. Пациенты со случайно выявленными рентгенологически остеомами небольших размеров без клинической симптоматики подлежат динамическому наблюдению.

При выборе оптимального метода лечения нужно принимать во внимание не только распространенность процесса, но и морфологическую структу-

ру опухоли, так как часто при одинаковой локализации и распространенности приходится выполнять различные по объему операции.

Все 176 наблюдавшихся нами больных подверглись оперативному вмешательству. Хирургические подходы в области лица были самыми разнообразными. Учитывая вышесказанное, мы предлагаем два направления в лечении доброкачественных опухолей и кистовидных растяжений лица и шеи: щадящие и расширенные вмешательства. Выработанные нами принципы обеспечивают достаточную радикальность операций.

Таким образом, применение комплексного клинико-рентгенологического обследования, основанного на современных методах диагностики, способствовало выбору оптимального по объему и характеру хирургического вмешательства. Следствием этого явилась высокая эффективность лечения и улучшение социальной и функциональной реабилитации больных, результаты которой изучались в сроки от 1 года до 12 лет с момента операции. Рецидивы отмечены у 16 больных (9,1%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Быкова В.П.* Опухоли полости носа, околоносовых пазух и носоглотки // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского и др. – М., 1993.
2. *Гунчиков М.В., Винников А.К.* Доброкачественные опухоли решетчатого лабиринта: Метод. рек. – М., 1997.
3. *Козлова А.В., Калина В.О., Гамбург Ю.Л.* Опухоли ЛОР-органов. – М.: Медицина, 1979. – 348 с.
4. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
5. *Погосов В.С., Антонив В.Ф., Триантафилиди И.Г.* Доброкачественные и злокачественные опухоли ротоглотки. – М., 1984. – 32 с.
6. *Погосов В.С., Аюпян Р.Г.* и др. Диагностика и лечение больных с доброкачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух // ЖУНГ. – 1988. – № 1. – С. 14–18.
7. *Фалилеев Г.В.* Опухоли шеи. – М.: Медицина, 1978. – 168 с.
8. *Berg J.G.* Tumors of the Head and Neck, clinical and pathological consideration. 2-ded Baltimore Wiliams, 1989. – 244 p.
9. *Bullen C., Young B.* Tumors of the nasal cavity and accessory sinuses // Lancet. – 1982. – N 4. – P. 691–700.

#

Экспериментальное обоснование целесообразности применения лимфотропной антибиотикотерапии при воспалительных процессах в щитовидной железе

Д.Д. Долодзе, Р.Б. Мумладзе, В.К. Шишло, Ю.Е. Выренков

(Кафедра хирургии с курсами лазерной и эндоскопической хирургии № 1, отдел оперативной хирургии и клинической лимфологии Российской медицинской академии последиplomного образования)

Перед внедрением каждого нового метода применения препаратов в клиническую практику необходимо провести тщательное экспериментальное обоснование его эффективности. Обязательные этапы такого исследования – выявление особенностей распределения и циркуляции препарата и морфофункциональное изучение его влияния на органы и ткани организма. Экспериментальные исследования на лабораторных животных необходимы для установления общих закономерностей, особенностей и тенденций взаимоотношения лекарственного препарата и макроорганизма.

К настоящему времени как в экспериментальных, так и в клинических условиях проведены исследования фармакокинетики различных антибактериальных препаратов (АП) при их эндолимфатическом и лимфотропном введении путем катетеризации лимфатических сосудов (ЛС) и пункции клетчаточных пространств.

Данные, полученные при испытаниях пенициллина, гентамицина, ампициллина, клафорана, свидетельствуют о создании устойчивых терапевтических концентраций АП в сыворотке крови, лимфе и региональных лимфатических узлах (ЛУ) в пределах 24–48 ч при однократном прямом и непрямом введении адекватной для человека средней суточной дозы препарата [2–6, 8].

Однако исследования, проведенные с целью поиска новых, более эффективных методов введения АП в лимфатическую систему (ЛТС) при патологии разных органов и систем, не коснулись заболеваний щитовидной железы (ЩЖ). Разнообразие и широкая распространенность патологии ЩЖ, ее богатая кровеносная и лимфатическая система обуславливают необходимость и возможность разработки лимфатической терапии (ЛТ) и в этом направлении. В связи с высокой частотой воспалительных заболеваний ЩЖ, возможностью распространения инфекции по ЛТС головы и шеи с вовле-

чением в патологический процесс тиреоидной ткани, а также многочисленными хирургическими вмешательствами, требующими введения АП, мы провели экспериментальное изучение самого доступного и легко выполнимого метода непрямо регионарной лимфатической терапии (РЛТ) – лимфотропной антибиотикотерапии (ЛТА). Следует отметить, что этот не прямой метод введения лекарственных препаратов фактически является модификацией подкожного введения. Он прост и может быть применен как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

Патогенетическая обоснованность насыщения ЛТС АП при воспалительных заболеваниях ЩЖ определяется особенностями лимфогенной диссеминации возбудителей, высокой вероятностью поражения ЛУ и трудностями при создании достаточной концентрации АП в ЛУ из-за наличия гистогематического барьера [5]. В связи с изложенным выше нами было проведено сравнительное изучение фармакокинетики АП при его лимфотропном и внутримышечном введениях.

Для ЛТА мы использовали широко применяемый в хирургической практике АП – амикацина сульфат (АС), который является одним из наиболее активных антибиотиков-аминогликозидов. Он обладает широким спектром антибактериальной активности, эффективен в отношении грамположительных и особенно грамотрицательных бактерий [7]. Независимо от способа введения (взрослым) АС применяют по 0,5 г 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней, максимальная суточная доза 1,5 г.

Для проведения эксперимента мы собрали 27 беспородных собак обоего пола с массой тела 8–15 кг. Обезболивание в процессе эксперимента осуществляли с использованием нембутала (этамил-натрий), который относится к средствам, влияющим на центральную нервную систему [7], оказывает снотворное, а в более высоких дозах нарко-

тическое действие. Следует отметить, что 3 собаки погибли от передозировки данного снотворного. Из эксперимента животных выводили путем передозировки нембутала.

АС животным вводили внутримышечно и лимфотропно в претрахеальную клетчатку в дозе 2 мг/кг. При последнем способе на уровне ЩЖ производили инъекцию 5 ЕД лидазы и по той же игле через 10–15 мин однократно вводили АС в дозе 2 мг/кг.

Целью данной работы являлось исследование концентрации АС в регионарных ЛУ и ЩЖ при разных способах его введения.

Через 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 и 48 ч после однократного внутримышечного и лимфотропного введения АС у экспериментальных животных производили забор регионарных ЛУ и ткани ЩЖ, которые затем гомогенизировали, добавляя равное количество (по массе) изотонического раствора натрия хлорида. Концентрацию АС в биологических субстратах определяли традиционным методом диффузии в агар с использованием в качестве тест-микроба спор *Bac. subtilis* ТСС 8241.

Для создания экспериментальной модели воспаления используют различные методические приемы, касающиеся как количества и вида микробного агента, так и изменения резистентности организма. Большинство авторов выбирают культуру стафилококка, который чаще всего высевается у больных с воспалительным процессом.

Самым сильным стафилококковым токсином является α -токсин, который поражает клеточные мембраны, в больших дозах вызывая мгновенную смерть животных. В меньших концентрациях α -токсин обуславливает супрессию Т-лимфоцитов на Т-зависимый антиген, к которым он сам относится. Сенсибилизирующие свойства α -токсина проявляются, если его вводят за 24–48 ч до введения микробных тел.

Модель воспаления ЩЖ в данной работе создавали следующим образом: под капсулу ЩЖ вводили 0,05 мкг α -токсина, а через 48 ч – $60 \cdot 10^9$ микробных тел золотистого стафилококка штамма L-500, полученных из крови больных с сепсисом. Используемый штамм золотистого стафилококка высевали на кровяном агаре и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч. В

дальнейшем проводили смыв культуры и определяли количество микробных тел на фотоэлектрокалориметре при длине световой волны 750 нм. Сопоставляя полученные величины со стандартами мутности, разведением культуры изотоническим раствором натрия хлорида, добивались содержания микробных тел в 1 мл взвеси 20, 40, $60 \cdot 10^9$.

Результаты исследования позволили выявить некоторые факты, представляющие интерес для клинического использования ЛТА при воспалительных заболеваниях ЩЖ.

Для лечения больных с острым тиреодитом и пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу различных заболеваний ЩЖ, в послеоперационный период показано применение АП. При выборе препаратов для лимфотропного введения следует учитывать ряд обстоятельств. Важным ориентиром служит спектр антимикробного действия АП. В связи с отсутствием информации о конкретном возбудителе и его антибиотикочувствительности в этих условиях чаще всего применяют АП с широким спектром действия, предпочтение отдается аминогликозидам из-за их доступности в хирургических клиниках и невысокой стоимости. АС, являющийся одним из наиболее активных и широко распространенных АП, часто применяют как при лечении острых тиреодитов, так и с целью профилактики осложнений после оперативных вмешательств на ЩЖ.

Воспалительные поражения составляют 0,5–2% всех заболеваний ЩЖ [1]. Острый тиреодит – не часто наблюдающееся заболевание, но в последнее время отмечается некоторое увеличение его распространенности. Этиологическим фактором является бактериальная инфекция (стрептококк, стафилококк, пневмококк и др.), вызывающая гнойное воспаление. Возбудители инфекции могут проникать в ЩЖ по лимфатическим путям и гематогенно. Воспалительный процесс может захватывать только одну или обе доли ЩЖ.

Также следует отметить, что при многочисленных операциях, проводимых по поводу различных заболеваний ЩЖ, в зависимости от объема и характера вмешательства, возраста больных и наличия сопутствующей патологии часто требуется применение АП. Богатая ЛТС ЩЖ, выполняющая многочисленные функции, дает возможность вводить АП лимфо-

Таблица 1

Концентрация АС (мкг/г) в биоматериале в стерильных условиях эксперимента при разных видах введения АП

Биоматериал	Путь введения	Концентрация АС через								
		1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	18 ч	24 ч	36 ч	48 ч
Ткань ЩЖ	Внутримышечно	16,7	8,0	3,3	0,1	—	—	—	—	—
	Лимфотропно	6,4	10,1	14,7	9,1	7,8	4,9	3,0	1,0	След
Регионарные ЛУ	Внутримышечно	7,1	3,9	2,1	След	—	—	—	—	—
	Лимфотропно	21,1	18,3	14,7	9,1	6,4	4,1	2,7	1,1	0,3

Таблица 2

Концентрация АС (мкг/г) в биоматериале, полученном в условиях экспериментального воспаления при лимфотропном введении АП

Биоматериал	Концентрация АС через								
	1 ч	3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	18 ч	24 ч	36 ч	48 ч
Ткань ЩЖ	5,9	12,3	18,1	21,4	17,4	10,1	5,6	2,9	0,7
Регионарные ЛУ	17,4	22,3	26,1	18,9	10,1	7,4	3,9	2,1	1,0

тропно. Именно поэтому экспериментальное обоснование ЛТА является крайне актуальным.

Ранее в работах, посвященных ЛТ, было отмечено, что разовая доза АП, однократно введенная лимфотропно, как правило, остается рабочей до 36–48 ч. К настоящему времени уже исследованы различные АП из ряда цефалоспоринов и аминокликозидов.

При анализе собственных данных, полученных в эксперименте, мы обращали внимание, в первую очередь, на определение фармакокинетических параметров: максимальную концентрацию препарата, период его полувыведения, площадь, занимаемую фармакокинетической кривой, а также конфигурацию самой кривой.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, свидетельствуют о значительных различиях в насыщении АС ткани ЩЖ и ее регионарных ЛУ при внутримышечном и лимфотропном введениях АП.

Концентрация АС в ткани ЩЖ ($16,7 \pm 0,1$ мкг/г) после его внутримышечного введения сохранялась в течении 9 ч. При ЛТА максимальное содержание АС в ткани железы составило 14,7 мкг/г через 6 ч после введения. Рабочая концентрация АС в ткани сохранялась в течение 36 ч, при этом наличие АП определялось даже через 48 ч.

При внутримышечном введении АС наивысшая концентрация его в ЛУ была отмечена через 1 ч после инъекции и составила 7,1 мкг/г. Период полувыведения АС равнялся 3 ч, а через 9 ч в ЛУ были обнаружены лишь следы АП. При лимфотропном введении АС через 1 ч после инъекции его концентрация в ЛУ составила 21,1 мкг/г, а период полувыведения был равен 9 ч. Следует отметить, что даже через 48 ч после введения в ЛУ определяли АП в концентрации 0,3 мкг/г.

Особенно интересны результаты определения концентрации препарата в ЛУ и ЩЖ в условиях экспериментального воспаления (см. табл. 2).

В ткани ЩЖ при экспериментальном воспалении максимальное содержание АС (21,4 мкг/г) определялось через 9 ч, период его полувыведения составлял 18 ч, а через 48 ч после введения уровень насыщения АП равнялся 0,7 мкг/г. Что касается регионарных ЛУ ЩЖ, то наиболее высокая концентрация АС в них (26,1 мкг/г) определялась к 6 ч, период полувыведения составил 12 ч, а через 48 ч в ЛУ еще определялась рабочая концентрация АС.

На рис. 1 и 2 наглядно показаны различия эффективности антибиотикотерапии при разных способах введения АС.

Следует отметить, что при лимфотропном введении АП в момент прохождения его через регионарные ЛУ происходит соединение данного АП с лимфоцитами, чему способствует тканевая

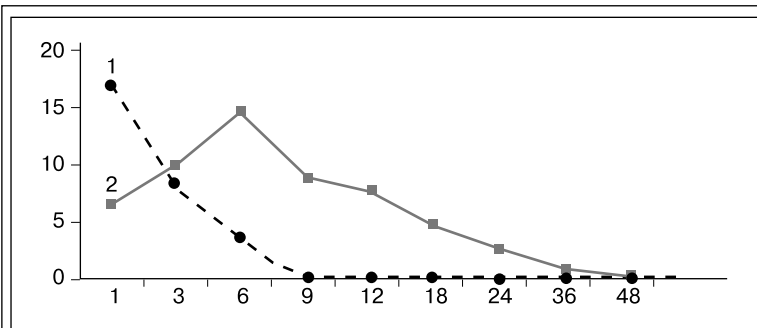


Рис. 1. Фармакокинетика АС в регионарных ЛУ у экспериментальных животных (собак) после введения АП в дозе 2 мг/кг: 1 – внутримышечно, 2 – лимфотропно. По оси ординат – концентрация АС, мкг/г, по оси абсцисс – время после введения АС, ч

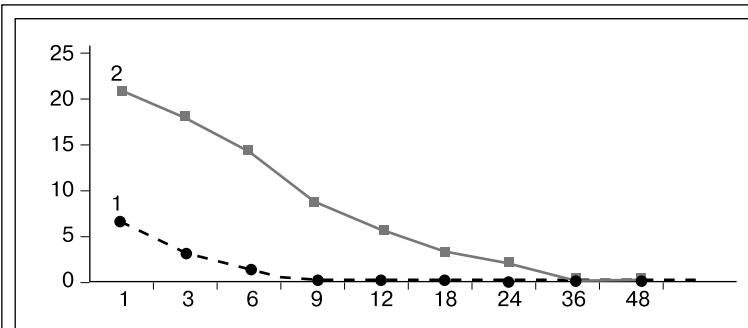


Рис. 2. Фармакокинетика АС в ткани ЩЖ у экспериментальных животных (собак) после введения АП в дозе 2 мг/кг: 1 – внутримышечно, 2 – лимфотропно. Обозначения те же, что на рис. 1

организация их структуры. Известно, что лимфоциты способны абсорбировать на своей поверхности до 50% АП. Насыщенные препаратом лимфоциты поступают в кровяное русло, а затем в соответствии с воспалительной реакцией мигрируют в патологический очаг, создавая дополнительный пул препарата. Вот почему при экспериментальном воспалении ЩЖ в ней создается высокая концент-

рация данного АП в течение значительно более длительного периода времени, чем в асептических условиях.

Таким образом, лимфотропный способ введения антибактериальных препаратов целесообразно внедрить в клиническую практику для применения лимфотропной антибиотикотерапии при воспалительных процессах в щитовидной железе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Брейдо И.С.* Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. – СПб: Гиппократ, 1998. – 296 с.
2. *Буянов В.М., Алексеев А.А.* Лимфология эндотоксикоза. – М.: Медицина, 1990.
3. *Выренков Ю.Е.* Клиническая лимфология. – М.: Медицина, 1986. – 170 с.
4. *Выренков Ю.Е.* Основные направления развития современной микробиологии // *Арх. анат.* – 1989. – № 6. – С. 14–20.
5. *Выренков Ю.Е., Рыжова А.Б., Антропова Ю.Г., Шишло В.К.* Реактивные изменения компартментов лимфатических узлов в условиях моделирования воспаления (по данным иммуногистохимии) // *Успехи теоретической и клинической медицины: Сб. статей.* – Вып. 1. – М., 1995. – С. 24.
6. *Джумабаев С.У.* Лимфатическая терапия в хирургии. – Ташкент, 1991.
7. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. – Харьков. 1997.
8. *Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Уртаев Б.М.* Лимфосорбция. – М.: Медицина, 1984. – 240 с.
9. *Старкова Н.Т.* Клиническая эндокринология. – М.: Медицина, 1996. – 89 с.

#

УДК 616.235-002-06:616.24-002

Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией

О.А. Цветкова, О.Е. Буянова, И.Н. Завражина, Ю.В. Шаркова

(Госпитальная терапевтическая клиника, отделение лучевой диагностики
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) – патологическое состояние, характеризующееся частичной или полной обструкцией дистальных дыхательных путей вследствие пролиферации фиброзной ткани в стенке или просвете мелких бронхов и бронхиол. Выявление этой патологии – трудная задача, так как периферические дыхательные пути являются «темной зоной», недоступной для эндоскопии и функционально и рентгенологически проявляющейся только в поздних стадиях болезни.

Первое упоминание об ОБ относится к 1901г., когда W. Lange описал двух больных, начало болезни у которых напоминало грипп с присоединившейся затем одышкой. Больные умерли от прогрессирующей в течение короткого времени дыхательной недостаточности. При морфологическом исследовании легких обнаружена облитерация мелких дыхательных путей фиброзной тканью [2]. В дальнейшем была установлена связь ОБ с ревматоидным артритом; у 30–50% больных ОБ возникал после трансплантации органов [1, 2, 4].

Позже из ОБ был выделен облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia – BOOP), или продуктивный бронхиолит [4]. Данное заболевание весьма сходно с ОБ по клинической картине, но отли-

чается по морфологическим, рентгенологическим признакам, быстрым ответом на глюкокортикоидную терапию и благоприятным прогнозом.

BOOP морфологически характеризуется разрастанием полипозной грануляционной ткани (Masson's bodies) в просвете респираторных бронхиол и неоднородными областями организуемой пневмонии, состоящими преимущественно из мононуклеаров и пенистых макрофагов в окружающей легочной ткани. В то же время при констриктивном, или собственно облитерирующем бронхиолите речь идет о подслизистом и перибронхиальном воспалении и фиброзе мембранозных и респираторных бронхиол, что приводит к концентрическому сужению бронхиолярного просвета [4, 6].

Большинство случаев заболевания – идиопатические, но подобные состояния могут возникать у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, диффузными болезнями соединительной ткани, при контакте с токсическими летучими веществами и при приеме некоторых лекарственных средств. Известна связь BOOP с гранулематозом Вегенера. В литературе описаны случаи возникновения BOOP, ассоциированного с *M. pneumoniae* [4, 7].

Наиболее часто термин «облитерирующий бронхиолит» с организуемой пневмонией» встречается в американской литерату-

ре, однако многие авторы считают, что определение «криптогенная организуемая пневмония» (cryptogenic organizing pneumonia – COP) точнее отражает истинную природу заболевания, учитывая, что при BOOP в основе клинических, функциональных, рентгенологических данных и данных КТ с высоким разрешением лежит организуемая пневмония; более того истинный облитерирующий бронхиолит может отсутствовать приблизительно в $1/3$ случаев BOOP [5]. Несмотря на то что каждый из этих терминов имеет свои преимущества, сегодня можно считать их эквивалентными (синонимами).

Облитерация и фиброз мелких бронхов и бронхиол были выявлены после морфологических исследований у больных с синдромом Маклеода, или односторонним прозрачным легким [2]. По мнению некоторых авторов, синдром одностороннего сверхпрозрачного легкого представляет собой частный случай данного заболевания. Имеются сообщения, что *M. pneumoniae* может вызывать не только облитерирующий бронхиолит, но и синдром Маклеода [4].

В литературе наиболее часто встречается описание единичных случаев BOOP или небольших групп больных (6–14 человек) [3].

Для BOOP характерно, как правило, наличие непродуктивного кашля в течение нескольких

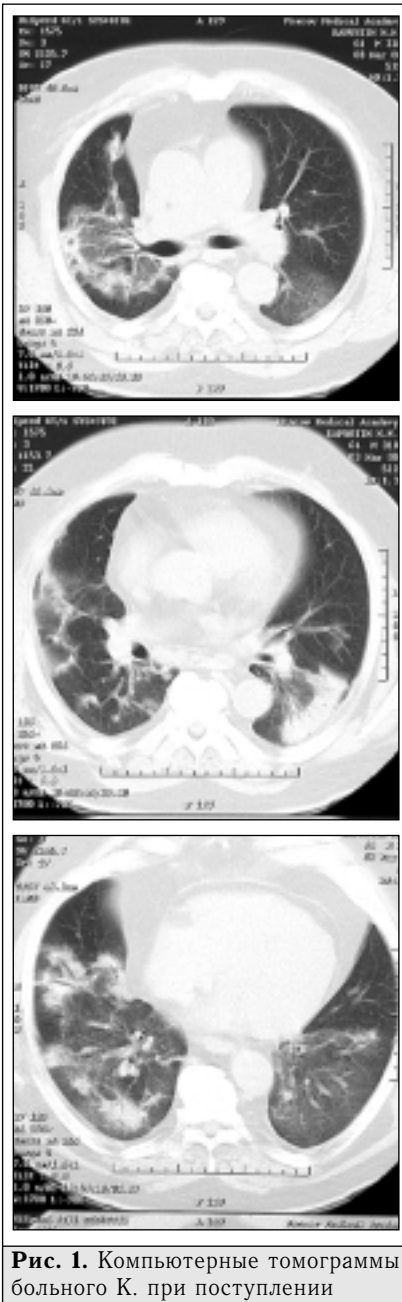


Рис. 1. Компьютерные томограммы больного К. при поступлении

месяцев. Такие пациенты обычно жалуются на субфебрилитет, общее недомогание, одышку. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечается рестриктивный вариант нарушений. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости обнаруживается большое количество лимфоцитов, особенно CD8⁺ клеток [10]. Клинические и функциональные данные могут быть сходны с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, хотя длительность проявления симптомов у пациентов с

ВООР меньше, симптом барабанных палочек встречается реже.

Раньше всего при ОБ выявляется изолированное нарушение диффузионной способности легких, что говорит о неравномерности распределения регионарных отношений альвеолярной вентиляции и капиллярного кровотока в респираторной зоне легких. У большинства больных при исследовании газового состава капиллярной крови обнаруживается умеренная гипоксемия в покое. Ингаляции бронходилататоров мало изменяют бронхиальную проходимость, что отличает облитерирующий бронхиолит от бронхиальной астмы [2].

Рентгенологическая картина при констриктивном ОБ бывает различной: нормальная рентгенограмма, повышенная воздушность (вздутие) или диффузные очаговые тени. Типичен при ВООР симптом матового стекла (ground-glass opacities), но могут наблюдаться небольшие неоднородные инфильтраты или линейные и «узелковые» тени в нижних отделах легких, чаще с двух сторон [8].

Отличительными признаками ВООР при высокоразрешающей методике КТ являются:

- неоднородные участки уплотнения (обнаруживаются в 80% случаев) или симптом матового стекла (60% случаев), часто с субплевральным и/или перибронхиальным расположением;

- небольшие, нечетко определяемые округлые тени (30–50%), располагающиеся перибронхиально или перибронхиолярно;

- утолщение стенки бронха или дилатация в областях патологических изменений [5, 8].

Перечисленные изменения наиболее выражены в субплевральных и перибронховаскулярных областях.

Хотя рентгенологические данные при ВООР неспецифичны, в большинстве случаев наличие участков уплотнения легочной ткани наряду с симптомом матового стекла или без него позволяют поставить диагноз ВООР. В

небольшом проценте наблюдений выявляются участки периферического уплотнения, что сходно с картиной хронической эозинофильной пневмонии.

Развитие ВООР вследствие инфекционного заболевания легких нехарактерно, в литературе имеются описания лишь единичных случаев. Так, G.C. Marinopoulos и соавт. наблюдали развитие фатальной респираторной недостаточности у 28-летней женщины в результате быстро прогрессирующего интерстициального пневмонита. При аутопсии был выявлен пролиферативный бронхиолит (ВООР) с грануляционными пробками в просветах респираторных бронхиол, альвеолярных трактах и альвеолах. Гистологическая картина была характерна для аденовирусной инфекции [9]. Все чаще отмечаются случаи ВООР, ассоциированного с *M. pneumoniae*, подтвержденные серологически и успешно леченные кортикостероидами [4, 7].

Для диагностики ВООР большинство авторов помимо рентгенологического исследования считают необходимым проводить открытую биопсию легких или трансbronхиальную биопсию [4].

Как правило, у пациентов с ВООР с успехом применяются глюкокортикостероиды: прием преднизолона в дозе 30–60 мг/сут в течение 6–12 мес приводит к полному выздоровлению [3, 4]. Прогноз заболевания благоприятный. В связи с редким упоминанием в отечественной литературе данной патологии приводим собственное наблюдение.

Больной К., 64 лет, много лет, страдающий ишемической болезнью сердца (стенокардия II функционального класса), гипертонической болезнью II стадии, сахарным диабетом II типа, ожирением IV степени, заболел остро, когда появились сухой кашель средней интенсивности, ринорея, что было расценено как заболевание верхних дыхательных путей. Температуру тела не измерял. Состояние ухудшалось, температура повысилась до субфебрильных



Рис. 2. Компьютерные томограммы больного К. через 1,5 мес после лечения

цифр, начал беспокоить ночной кашель, заставляющий занимать положение ортопноэ, появилась одышка. Больной был госпитализирован в стационар по месту жительства, где после рентгенографии легких поставлен диагноз двусторонней пневмонии. В анализах крови: увеличение СОЭ до 44 мм/ч, лейкоцитоз ($11 \cdot 10^9$ /л), СРБ 3+. Проводилась терапия различными группами антибиотиков (пенициллинами, макролидами, тетрациклинами). Лечение оказалось малоэффективным. Острое начало заболевания, про-

грессирующая одышка, наличие двустороннего процесса в легких заставило предположить, учитывая возраст больного, тромбоэмболию мелких ветвей легочной артерии. Требовалось также исключить опухолевую инфильтрацию. Для проведения необходимых исследований и постановки диагноза пациент был переведен в пульмонологическое отделение ГКК ММА им. И.М. Сеченова.

Состояние при поступлении тяжелое. Положение ортопноэ. Температура тела $37,1^\circ\text{C}$. Сознание ясное. Диффузный «теплый» цианоз. На коже левой голени бурая индурация. Дыхание «пыхтящее» с частотой 28 в минуту. Перкуторно над легкими легочный звук с коробочным оттенком, притупление над нижними отделами справа. Аускультативно дыхание жесткое, над нижними отделами слева ослаблено, над нижними отделами справа крепитация. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Пульс 76 в минуту, ритмичный, АД 120/85 мм рт.ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей.

В анализах крови обращают внимание сохраняющиеся увеличение СОЭ до 55 мм/ч, лейкоцитоз ($10 \cdot 10^9$ /л), СРБ 3+, фибриноген 6,47 г/л. Кислотно-щелочное состояние крови: pH 7,36, pCO_2 35,3 мм рт. ст., pO_2 59,1 мм рт. ст., HCO_3^- 20,2 ммоль/л, BE - 4,3 ммоль/л, сатурация 88,9%, ВВ 43,6 ммоль/л. В анализах мокроты: лейкоциты 20–30 в поле зрения, эритроцитов нет, эозинофилы 3–5 в поле зрения.

На ЭКГ ритм синусовый, правильный. Нормальное положение электрической оси сердца. Данные эхокардиографии: незначительное расширение корня аорты и ее восходящего отдела. Стенки аорты и створки аортального клапана плотные. Полость левого желудочка (ЛЖ) нормальных размеров; левое предсердие, правый желудочек (ПЖ) и правое предсердие дилатированы. Толщина миокарда ЛЖ в норме. Передняя стенка ПЖ гипертрофирована и гиперкинетич-

на. Уплотнение фиброзного кольца митрального клапана. Трехстворчатый клапан, клапан легочной артерии интактны. Признаки выраженного нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ. Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Показатели глобальной сократимости миокарда ЛЖ в норме. Признаки легочной гипертензии.

При исследовании ФВД отмечаются значительно выраженные вентиляционные нарушения по рестриктивному типу. ЖЕЛ 2,36 (59,1%), ОФВ₁ 2,20 (73,1%), индекс Тиффно 117%. При проведении фибробронхоскопии бронхиальное дерево осмотрено до сегментарного уровня. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, сосудистый рисунок более выражен в средне-долевом бронхе справа. Секрет слизистый, в небольшом количестве. Шпоры и устья сегментарных бронхов не расширены, проходимы. Во взятых скарификатах обнаружены клетки бронхиального эпителия. В смыве – клетки цилиндрического эпителия, нейтрофилы до 100 в поле зрения, альвеолярные макрофаги.

На серии компьютерных томограмм органов грудной клетки (рис. 1) в верхних долях обоих легких определяются зоны легочной ткани по типу «матового стекла». В переднем сегменте верхней доли правого легкого имеется участок уплотнения легочной ткани неправильной формы с неровными контурами, размером $2 \times 1,5$ см, в нижних долях обоих легких субплеврально и перибронхиально видны множественные участки уплотнения легочной ткани без четких границ, на фоне которых прослеживаются просветы мелких бронхов. Рентгенологическая картина не отрицала диагноза рецидивирующей тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии с развитием инфарктных пневмоний. Однако начало заболевания с поражения верхних дыхательных путей, отсутствие эффекта от примене-

ния пенициллиновой группы антибиотиков, цефалоспоринов, данные КТ заставили подумать об атипичной пневмонии микоплазменной природы. Было проведено серологическое исследование крови: обнаружены иммуноглобулины IgM и IgG в титрах 1:800 и 1:400 соответственно к *M. pneumoniae*. Полученные в результате обследования данные позволили диагностировать облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, эмфизему легких, перибронхиальный пневмофиброз, вентиляционные нарушения 3-й степени по рестриктивному типу, дыхательную вторичную легочную гипертензию II стадии, хроническое легочное сердце в стадии компенсации.

Так как диагноз необходимо было подтвердить морфологически, встал вопрос о проведении

биопсии легких. Больной был проконсультирован у торакальных хирургов, однако, учитывая наличие у него сахарного диабета, ожирения IV степени, а также негативное отношение к проведению указанного исследования принято решение воздержаться от биопсии и провести лечение системными глюкокортикоидами.

Назначен метипред в дозе 12 мг/сут (большая доза не рекомендована из-за сахарного диабета). На фоне терапии состояние больного улучшилось, уменьшились одышка, слабость, появилось желание двигаться, исчез непродуктивный кашель. Над легкими выслушивалось жесткое дыхание. В повторном анализе крови СОЭ уменьшилась до 15 мм/ч, количество лейкоцитов снизилось до $8,6 \cdot 10^9$ /л., СРБ —, фибриноген 3,32 г/л. Сатурация

крови увеличилась до 92,5%. При КТ органов грудной клетки спустя 3 нед от первого исследования отмечена положительная динамика: участки уплотнения значительно уменьшились, некоторые из них не определялись вовсе. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией постепенного снижения дозы метипреда. Через 1,5 мес при контрольном обследовании состояние удовлетворительное, на серии контрольных КТ: практически полное исчезновение участков уплотнения легочной ткани, сохраняются участки понижения прозрачности по типу «матового стекла» и участки фиброза в разных отделах обоих легких, преимущественно в базальных отделах справа субплеврально (рис. 2). Больной продолжает наблюдаться в клинике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С.Н. Авдеев и др. Облитерирующий бронхиолит // Рус. мед. журн. — 1997. — Т. 6, № 4. — С. 213–220.
2. Е.В. Бойцова. Облитерирующий бронхиолит. Состояние проблемы и ее особенности у детей // Болезни органов дыхания. — СПб, 1999. — С. 58–65.
3. Alasaly K., Muller N., Ostrow D.N. et al. Cryptogenic organizing pneumonia. A report of 25 cases and a review of the literature // Medicine (Baltimore). — 1995. — Vol. 74. — P. 201–211.
4. Edward D. et al. Mycoplasma pneumoniae — associated bronchiolitis causing severe restrictive lung disease in adults // Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 1188–1194.
5. Geddes D.M. BOOP and COP // Thorax. — 1991. — Vol. 46. — P. 545–547.
6. Colby T.V., Myers J.L. Clinical and histologic spectrum of bronchiolitis obliterans, including bronchiolitis obliterans organizing pneumonia // Semin. Respir. Med. — 1992. — Vol. 13. — P. 119–133.
7. Libre J.M., Urban A., Garcia E. et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute Mycoplasma pneumoniae infection // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 25. — P. 1340–1342.
8. Logan P.M., Miller R.R., Muller N.L. Cryptogenic organizing pneumonia in the immunocompromised patient: radiologic findings and follow-up in 12 patients // Canad. Assoc. Radiol. J. — 1995. — Vol. 46, N 4. — P. 272–279 (Abstract).
9. Marinopoulos G.C., Huddle K.R.L., Wainwright H. Obliterative bronchiolitis: virus induced? // Chest. — 1999. — P. 243–245 (Abstract).
10. Mukae H., Katoda J., Khono S. et al. Increase of activated T-cells in BAL fluid of Japanese patients with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic eosinophilic pneumonia. — 1995. — Vol. 108. — P. 12–18.

#

Дефицит магния и сердечная недостаточность

И.С. Святлов, А.М. Шилов, М.В. Мельник, В.Н. Гаврина

(Кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней» факультета повышения профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

По мнению большинства исследователей, сердечная недостаточность станет основной проблемой кардиологии XXI века. Уже в настоящее время она является причиной около 5% госпитализаций в США, что подтверждается данными Фремингемского исследования. За 30 лет жизни распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает с 1 до 10% (популяции 50–59 лет и 80–89 лет). Помимо широкой распространенности ее характеризует также высокий уровень инвалидизации и смертности. Все это определяет актуальность исследований, направленных на изучение причин развития и прогрессирования ХСН и разработку методов ее лечения и профилактики.

Как известно, сердечную недостаточность подразделяют на левожелудочковую, правожелудочковую и тотальную. Помимо этого выделяют систолическую и диастолическую сердечную недостаточность. В начальных, доклинических, стадиях сердечной недостаточности, при бессимптомной дисфункции желудочков превалирует нарушение диастолической функции (70%).

Магний, являясь природным и физиологическим антагонистом кальция, участвует в сопряжении процессов сокращения–расслабления и обеспечения клетки аденозинтрифосфатом (АТФ). Недостаток магния в миокардиальной мышце может приводить к нарушению ее диастолической функции.

Целью представляемого исследования явилось изучение эффективности включения препаратов магния в терапию больных в острый период инфаркта миокарда (не более 6 ч от возникновения болевого приступа) при начальных признаках сердечной недостаточности (нарушении процессов релаксации миокарда) и отработка схемы лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 75 больных с острым инфарктом миокарда – ОИМ (40 мужчин и 35 женщин в возрасте $60,4 \pm 4,6$ года), поступивших в стационар в первые часы заболевания. У всех имел место достоверный передний крупноочаговый (с зубцом Q) распространенный инфаркт миокарда. Диагноз ставился на основании критериев ВОЗ. В исследуемую группу были отобраны пациенты, не получавшие на догоспитальном этапе тромболитической и антикоагулянтной терапии; не включались в нее лица с выраженной сердечной недостаточностью (III–IV функционального класса по Killip-Kampbell) и гипотонией (систолическое АД ниже 80 мм рт. ст.).

Всем больным проводилось зондирование правых и левых отделов сердца и легочной артерии с записью кривых давления и измерением минутного объема методом термодилуции. В группу исследования вошли пациенты, у

которых показатели сердечного индекса (СИ) при поступлении колебались в пределах нормы. Для определения нормативных величин сердечной гемодинамики использовались данные зондирования, проведенных у практически здоровых лиц, проходивших обследование в связи с подозрением на патологию внутрисердечных структур. Одновременно с исследованием гемодинамики проводилась оценка содержания кальция и магния в плазме крови и эритроцитах.

Для оценки диастолической функции миокарда исследовались следующие показатели: величина диастолического (Рд.) и конечного диастолического (Рк.д.) давления в желудочках, разница между Рк.д. и Рд., скорость сокращения (V_c) и расслабления (V_r) миокарда, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) и общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Лечение проводилось сернокислой магниезией в виде монотерапии: КОРМАГНЕЗИН 400 (Германия, «Worwag Pharma GmbH») 20 мг в 100 мл физиологического раствора. Введение продолжалось 30–40 мин.

Больных обследовали при поступлении и сразу после окончания введения препарата. Время между двумя обследованиями не превышало 45 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов при поступлении выявлено повышение диа-

Таблица 1

Результаты исследования гемодинамики у больных в первые часы ОИМ на фоне терапии $MgSO_4$

Показатель	Контроль	До лечения	После лечения
ЧСС	79,7±2,9	89,5±7,8	77,9±11,3
Рд., мм рт. ст.	0,4±0,2	5,37±1,4	2,1±0,7**
Рк.д., мм рт. ст.	1,9±0,3	5,6±2,3	4,2±1,6
Рк.д. – Рд., мм рт. ст.	2,1±0,3	1,1±0,5	2,9±0,6*
Вс.пр.ж., мм рт. ст./с	851,4±39,5	450,1±26,5	768,1±34,5**
Вр.пр.ж., мм рт. ст./с	456,1±27,0	118,5±8,7	313,2±11,9**
ДЗЛА, мм рт. ст.	10,8±0,6	14,4±1,7	10,3±0,8 **
СИ, л/(мин·м ²)	3,2±0,4	3,3±0,1	3,63±0,344
ОПСС, дин/(с·см ⁵)	1430,0±44,1	1351,9±397,6	1342,9±305,5
Вс.лев.ж., мм рт. ст./с	1865,3±43,2	1403,8±63,9	1758,6±44,9**
Вр.лев.ж., мм рт. ст./с	1762,1±28,0	913,8±45,1	1341,0±41,8**

* $p < 0,01$, ** $p < 0,001$.

столического и конечного диастолического давления (табл. 1): Рд. $5,17 \pm 1,4$ мм рт. ст. (норма $0,6 \pm 0,1$), Рк.д. $5,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. (норма $1,1 \pm 0,3$). Особо нужно отметить отсутствие градиента между этими показателями (рис. 1), что свидетельствует о нарушении релаксации миокарда. Помимо этого, было зарегистри-

ровано значительное снижение по сравнению с нормой скорости сокращения и релаксации миокарда желудочков: Вс.пр.ж. $450,1 \pm 26,5$ мм рт. ст./с (норма $851,4 \pm 39,5$), Вр.пр.ж. $118,5 \pm 8,7$ мм рт. ст./с (норма $456,1 \pm 27,0$), Вс.лев.ж. $1403,8 \pm 63,9$ мм рт. ст./с (норма $1865,3 \pm 43,24$), Вр.лев.ж. $913,8 \pm 45,1$ мм рт.

ст./с (норма $1762,1 \pm 28,0$). Из полученных данных следует вывод о четырехкратном уменьшении скорости расслабления миокарда правого желудочка и практически двукратном в левом желудочке с одновременным угнетением их систолической функции, а также о значительном нарушении диастолы в острый период ИМ. Отсутствие градиента между диастолическим и конечным диастолическим давлением – проявление синдрома «незавершенной» диастолы.

Все эти изменения происходили на фоне нормальных показателей СИ ($3,2 \pm 0,4$ л/(мин·м²), норма $3,3 \pm 0,1$ и ОПСС ($1351,9 \pm 397,6$ дин/(с·см⁵), норма $1430,0 \pm 44,1$). Поддержание нормального значения СИ обеспечивалось за счет увеличения давления наполнения левого желудочка, что нашло отражение в увеличении ДЗЛА ($14,4 \pm 1,7$ мм рт. ст., норма $10,8 \pm 0,6$).

Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что у данной группы больных при отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности и на фоне сохраненных показателей СИ имеют место нарушения диастолической функции миокарда, которые можно отнести к признакам

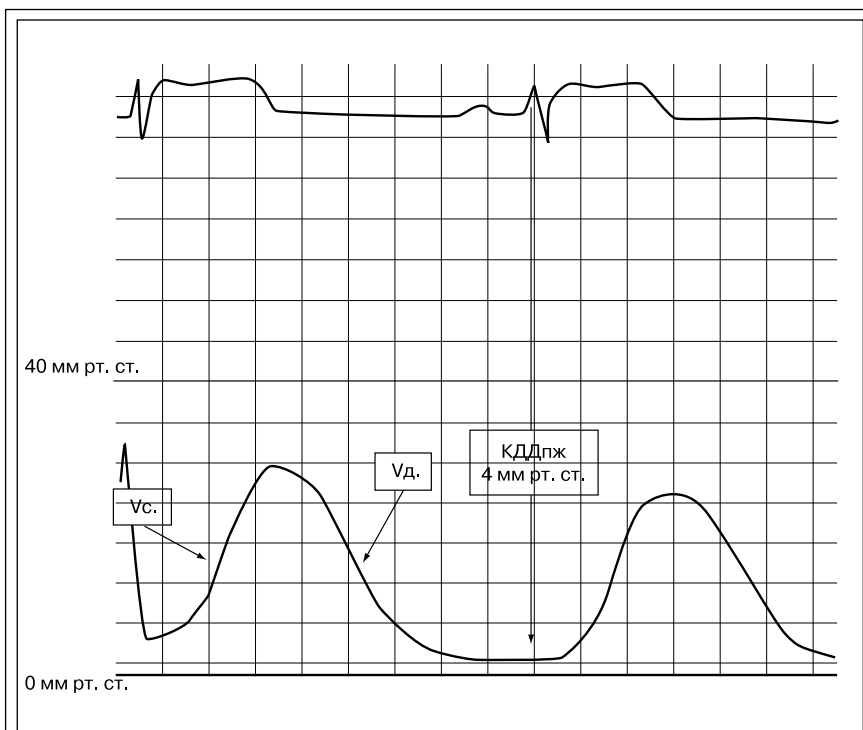


Рис. 1. Кривая давления в правом желудочке больного с острым инфарктом миокарда при поступлении

Таблица 2

Содержание магния и кальция в плазме крови и эритроцитах (ммоль/л) у больных с ОИМ в первые часы заболевания на фоне терапии $MgSO_4$

Электролиты	Норма	До введения $MgSO_4$	После введения $MgSO_4$
$Ca_{\text{сыв.}}$	$2,43 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,04$ $p < 0,05$
$Ca_{\text{эр.}}$	$1,30 \pm 0,04$	$1,81 \pm 0,04$	$1,95 \pm 0,05$ $p > 0,05$
$Mg_{\text{сыв.}}$	$0,82 \pm 0,09$	$0,45 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,02$ $p < 0,001$
$Mg_{\text{эр.}}$	$2,31 \pm 0,08$	$1,72 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,05$ $p < 0,001$

«скрытой» или начальной сердечной недостаточности.

При исследовании электролитного состояния у всех больных зарегистрировано уменьшение содержания магния в плазме крови и эритроцитах (табл. 2). Снижение уровня магния в плазме достигало 50% от нормы. В то же время наблюдалось уменьшение концентрации кальция в плазме крови с одновременным ее увеличением в эритроцитах. Это свидетельствует о значимом перераспределении основной пары электролитов, ответственных за сопряжение процессов сокращения и расслабления миокарда в сторону стимуляции сокращения. Эти изменения в соотношении электролитов в кардиомиоците также препятствуют развитию эффективной диастолы, предшествующей систоле желудочков, играющей важную роль в поддержании адекватного сердечного выброса.

После монотерапии $MgSO_4$ наблюдались изменения в сердечной гемодинамике, в основе которых лежало улучшение диастолического расслабления миокарда (см. табл. 1). Во-первых, появился значительный градиент между Рк.д. и Рд., составивший $2,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. (рис. 2). Во-вторых, улучшилась релаксация миокарда, выразившаяся в практически трехкратном увеличении скорости расслабления миокарда желудочков ($Vp.p.p.j.$ $313,2 \pm 11,9$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$), нормализации $Vp.лев.ж.$ ($1341,0 \pm 41,8$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$) и уменьше-

нии ДЗЛА до нормативных показателей ($10,3 \pm 0,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Следствием улучшения диастолического расслабления миокарда явилось улучшение его сократительной способности, что наглядно отразилось в динамике $Vc.p.p.j.$, увеличившейся почти вдвое и составившей при повторном исследовании $768,1 \pm 34,5$ мм рт. ст./с ($p < 0,001$), и $Vc.лев.ж.$ – $1758,6 \pm 44,9$ мм рт. ст./с ($p < 0,001$).

После проведенной терапии было выявлено увеличение содержания магния не только в сыворотке крови, но и в эритроцитах (см. табл. 2). Магний в сыворотке составил $0,88 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$), в эритроцитах – $2,25 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$). Помимо изменения концентрации ионов магния отмечено увеличение содержания в плазме крови ионов кальция до $1,14 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Общеизвестно, что сопряжение расслабления и сокращения кардиомиоцита, определяющих эффективность насосной функции сердца, осуществляется циклическими колебаниями концентрации кальция в цитоплазме кардиомиоцита. В свою очередь, динамика показателей концентрации Ca^{2+} в кардиомиоците контролируется кальциевым насосом саркоплазматического ретикула (СПР), энергетическое обеспечение которого осуществляет-

ся магнием-зависимой АТФ-азой, а также влиянием внутриклеточного Mg^{2+} на проницаемость сарколеммы [2]. Поэтому внутриклеточный дефицит Mg^{2+} может оказывать существенное влияние на сопряжение процессов сокращения–расслабления миокарда, изменяя показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики (ЦГ). В первые часы ОИМ у больных регистрируются изменения показателей ЦГ, свидетельствующие о нарушении процессов релаксации миокарда. В ряду причин, вызывающих развитие этих изменений, необходимо выделить нарушение соотношения основных катионов в кардиомиоците и дисбаланс работы ионных насосов – K^+Na^+ и Ca^{2+} [7]. Косвенным подтверждением этого служат данные экспериментов, свидетельствующие о том, что первой реакцией клетки на ишемию является выход из нее ионов магния [1], а также результаты патологоанатомических исследований, показавших, что миокард умерших от коронарной патологии содержит на 40–45% магния меньше, чем в других обследованных группах [3]. Нами установлены снижение содержания Mg^{2+} в эритроцитах и плазме и тенденция к увеличению содержания в эритроцитах кальция. На основании механизма «единообразия» процессов можно предположить, что в кардиомиоците имеют место однотипные изменения.

Известно, что ионы магния являются субстратом и активато-

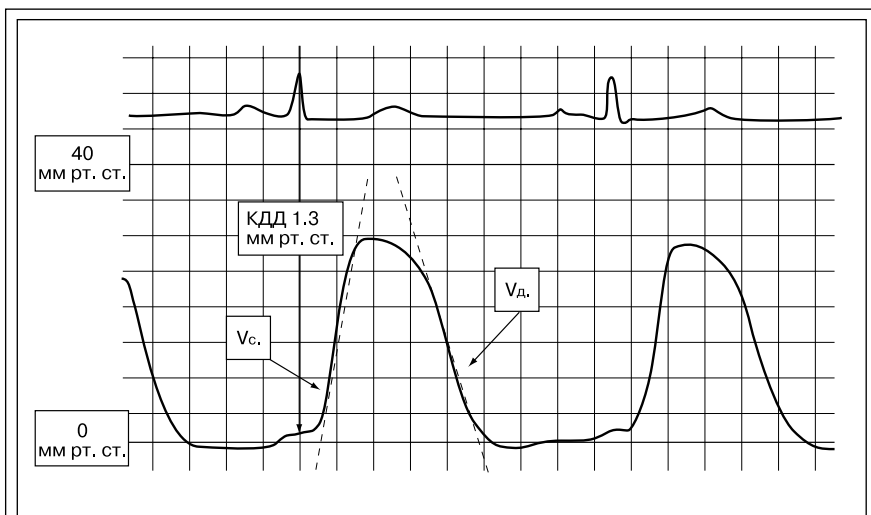


Рис. 2. Кривая давления в правом желудочке больного с острым инфарктом миокарда после терапии

ром более 300 биохимических реакций. Снижение содержания магния в кардиомиоците влияет на процессы релаксации опосредованно через угнетение ряда биохимических процессов. На первом месте, несомненно, стоит нарушение конкурентной способности магния по отношению к кальцию на сократительных элементах. В процессе сокращения кардиомиоцита для активации требующих движения «мостиков» между актином и миозином необходима фиксация Ca^{2+} на кальцийсвязывающем сайте тропонина С. Расслабление клетки начинается с активации Ca^{2+} -насоса СПР Mg^{2+} -зависимой АТФ-азой. При уменьшении содержания Mg^{2+} в кардиомиоците снижается активность кальций-магний-зависимой АТФ-азы СПР, ответственной за активный транспорт в него кальция и обеспечивающей снижение концентрации последнего в цитоплазме, что приводит к прекращению взаимодействия сократительных белков.

На фоне уменьшения содержания ионов магния в клетках миокарда происходит увеличение концентрации Ca^{2+} . Ионы Mg^{2+} являются субстратом и активатором калий-натрий-магний-зависимой АТФ-азы, регулирующей работу калий-натриевого насоса. Снижение его активности влечет

за собой избыточное поступление в клетку по концентрационному градиенту ионов Na^+ . Вслед за этим в клетке начинает обильно накапливаться H_2O . Для компенсации электролитного внутриклеточного потенциала активируется резервный кальций-натриевый насос, при работе которого ионы натрия из клетки обмениваются на ионы кальция из внеклеточного пространства, что еще больше повышает кальций-магниевое соотношение в клетках миокарда в пользу Ca^{2+} .

Следствием вышеописанного являются увеличение содержания ионов кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и развитие синдрома «незавершенной диастолы». Это нашло отражение в результатах, полученных при первичном исследовании ЦГ в острый период инфаркта миокарда. Зондирование правых и левых отделов сердца показало практически двукратное снижение величины градиента между максимальным и конечным диастолическим давлением Рк.д. – Рд. = $1,1 \pm 0,5$ мм рт. ст. (см. табл. 1). Кроме того, зарегистрировано достоверное уменьшение скорости расслабления миокарда желудочков: Вр.пр.ж. $118,5 \pm 8,7$ мм рт. ст./с, Вр.лев.ж. $913,8 \pm 45,1$ мм рт. ст./с, что значительно меньше нормативных показателей, полу-

ченных в контрольной группе. Все эти изменения можно отнести к скрытой, досимптомной, стадии сердечной недостаточности, когда отсутствуют ее клинические признаки, а имеет место только нарушение диастолической функции миокарда. Подтверждением служит поддержание СИ на нормальном уровне за счет компенсаторного увеличения давления наполнения желудочков (ДЗЛА $14,4 \pm 1,7$ мм рт. ст.).

Основываясь на знании комплекса метаболических нарушений в кардиомиоците, наблюдаемых при острой ишемии миокарда, нами сделана попытка коррекции произошедших изменений с помощью терапии $MgSO_4$. При повторном обследовании больных получены результаты, свидетельствующие об увеличении содержания ионов магния не только в плазме крови, но и внутри клеток: содержание его в эритроцитах составило $2,25 \pm 0,053$ ммоль/л, что достоверно выше исходного уровня ($p < 0,001$). Сказанное является косвенным подтверждением того, что в миокардиальной клетке на фоне терапии сернокислой магнием концентрация ионов магния также увеличивается. В результате отмеченных изменений электролитного баланса восстанавливаются энергетическое обеспечение клетки и работа основных насосов, а следовательно, происходит нормализация сопряжения процессов сокращения и расслабления в миокарде. Это подтверждает динамика исследуемых показателей ЦГ: зарегистрированы увеличение градиента между конечным диастолическим и максимальным диастолическим давлением (Рк.д. – Рд. = $2,9 \pm 0,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и снижение ДЗЛА на 28,4%; отмечено увеличение скорости диастолического расслабления миокарда желудочков (Вр.пр.ж. $313,2 \pm 11,9$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$, Вр.лев.ж. $1341,0 \pm 41,8$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$). Следствием улучшения диастолического расслабления

миокарда явилось улучшение его сократительной функции: $Vc. пр. ж. 768,1 \pm 34,5$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$, $Vc. лев. ж. 1341,0 \pm 41,8$ мм рт. ст./с, $p < 0,001$.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что применение метаболической терапии в виде внутривенного введения $MgSO_4$ (КОРМАГНЕЗИН 400) в первые часы острого

инфаркта миокарда является эффективным средством нормализации диастолической функции миокарда и может быть использовано с целью профилактики и лечения сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физиология и патофизиология миокарда / Под ред. Н. Сперелакиса. – М.: Медицина, 1990.
2. Dunnet I., Nayler W.G. Calcium exflux from sarcoplasmatic reticulum: effects of calcium and magnesium // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1978. – Vol. 10. – P. 487.
3. Rector W.G.Jr. et al. Serum magnesium and copper levels in myocardial infarction // Amer. J. Med. Sci. – 1981. – Vol. 281. – P. 25–29.
4. Spach F., Fleckenstein A. Evidence of a new preferentially Mg-carryng transport system besides the fast Na and the slow Ca channells in the excited myocardial sarcolemma membrane // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1979. – Vol. 11. – P. 1109–1129.

#

Геномика, протеомика и биоинформатика – науки XXI столетия

Академик РАМН А.И. Арчаков, директор НИИ биомедицинской химии им В.И. Ореховича РАМН

Начало нового тысячелетия ознаменовалось значительным событием в научной и общественной жизни сообщества развитых стран – была прочитана полная нуклеотидная последовательность генома человека. Расшифровка полной информации, заключенной в геноме, явилась настоящим триумфом целого раздела биологической науки, получившего название геномика. В настоящее время наука о жизни уже оперирует несколькими десятками полных последовательностей ДНК различных биологических объектов, начиная от микоплазм, вирусов, микроорганизмов, и кончая человеком. Развитие технологии в этом направлении идет настолько стремительно, что определение полной последовательности микроорганизма становится посильной задачей для 2–3 исследователей, выполнимой в течение одного года. Однако уже сегодня ясно, что прочтение всех букв генетического кода, определение необходимого комплекта генов, участвующих в жизнедеятельности организма человека, не достаточно для своевременной диагностики большинства заболеваний и подбора новых эффективных и высокоизбирательных лекарственных препаратов.

Первый этап проведения инвентаризации всех генов, определяющих жизнедеятельность организма, в ближайшие годы будет успешно пройден. Созданная библиотека электронных файлов позволила перейти к следующему этапу: приступить к инвентаризации белков – основных функциональных структур.

В середине 90-х годов в биологии возник новый раздел – протеомика, выявляющий качественный и количественный состав белков, синтезируемых клеткой. Сравнение протеомов различных клеток в норме и при патологиях позволяет расшифровать механизмы, участвующие в развитии

патологических реакций. Прямым следствием этого является разработка методов медицинской диагностики, основанных на изменении физиологического состояния клетки ткани или органа, и выражающихся в подавлении или стимуляции синтеза отдельных белковых компонентов клетки. Ультрочувствительность и специфичность протеомного анализа позволяют регистрировать развитие патологических процессов на ранних этапах, без видимых симптомов заболевания, и идентифицировать новые мишени действия лекарств, что создает основу поиска новых патогенетических терапевтических средств.

Современный уровень развития протеомики позволяет не только считать последовательности аминокислот, составляющих определенный белок, но и читать и анализировать модифицированные белки: фосфорилированные, гликозилированные, процессированные и другие. В патологически измененных тканях выявляются диспропорции определенных белков. Существует несколько этапов протеомного анализа, благодаря которым можно прочесть смеси различных белков, не разделяя их.

Вся эта информация содержится в современных базах данных, где можно обнаружить до 4 млн геномных последовательностей, до 10 тыс известных трехмерных структур белка, включая около 3 тыс уникальных белков (по данным на декабрь 2000 г.). Задача протеомики состоит в анализе белка: установлении его структуры, последовательности, соотношения с банком данных, выяснения механизмов белок-белковых взаимодействий. К 2001 г. с помощью протеомики охарактеризовано более 300 различных типов посттрансляционных модификаций белков.

Другой аспект протеомики – выяснение состава функционально активных комплексов, составляющих метаболические цепи, а также выяс-

нение взаимодействия различных белков или субъединиц в составе олигомерных комплексов. Функциональная протеомика именуется также как клеточно-картируемая протеомика, поскольку она выясняет взаимодействие белков в метаболических путях. Первоначально значимо медицинское приложение протеомики, в частности, выявление «молчащих» опухолевых клеток по их белковым профилям, сравнение клеток до и после определенных воздействий. Эти возможности открывают совершенно новые перспективы как для диагностической медицины, так и для индустрии фармацевтической в плане создания новых лекарственных препаратов.

Для эффективной обработки огромных массивов информации, полученной экспериментальными методами геномики и протеомики, потребовалось развитие биоинформатики, лежащей на стыке молекулярно-биологических и компьютерных технологий. Биоинформатика – область науки, разрабатывающая и применяющая вычислительные алгоритмы для анализа и систематизации генетической информации с целью выяснения структуры и функции макромолекул, с последующим использованием этих знаний для создания новых лекарственных препаратов. Задачами биоинформатики являются:

- анализ геномов, выделение в их составе отдельных генов, их экзон-интронной структуры, сигнальных последовательностей и т.д.;
- предсказание функции генов и экспрессируемых ими продуктов;
- выявление генов – потенциальных мишеней действия новых лекарств;
- оценка роли отдельных участков аминокислотной последовательности в функционировании белка;
- построение молекулярных моделей белков и нуклеиновых кислот, исходя из их последовательностей;
- исследование механизма функционирования макромолекул, исходя из их молекулярных моделей;
- компьютерное конструирование лекарств, основанное на рациональном выборе генов-мишеней и

молекулярных моделей их белковых продуктов.

Именно достижения в области биоинформатики, выразившиеся в разработке эффективных программ и баз данных, определили первенство фирмы «Селера» (США) в расшифровке генома человека, которая сумела успешно интегрировать информацию, полученную как ею непосредственно, так и другими организациями.

В разработке методов биоинформатики и соответствующих компьютерных программ существенную роль сыграли российские специалисты. По существующим оценкам, около 30% наиболее известных в мире специалистов по биоинформатике являются выходцами из России, большая часть которых работает в настоящее время в ведущих центрах биоинформатики за рубежом. В то же время, работы по биоинформатике ведутся и в ряде российских научных институтов, включая Институт молекулярной биологии, ВНИИ «Генетика» (Москва), НИИ биомедицинской химии им. В.И. Ореховича РАМН (Москва), Институт физико-химической биологии МГУ (Москва), Институт цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), Научно-исследовательский центр «Биоинженерия» РАН (Москва) и др.

Ведущиеся в НИИ биомедицинской химии им. В.И. Ореховича

РАМН разработки охватывают всю цепочку исследований «от гена к лекарству» – на основе выявления новых макромолекул-мишеней и компьютерного моделирования их пространственной структуры, включая взаимодействие с лигандами, ведется поиск базовых структур новых противотуберкулезных препаратов – ингибиторов цитохрома Р450 микобактерий, ингибиторов фолдинга протеазы ВИЧ, синтетических вакцин и ингибиторов вируса гепатита С, высокоселективных ингибиторов монооксидаз для лечения депрессий и паркинсонизма и др.

Очевидно, содружество трех разделов – геномики, протеомики и биоинформатики – будет олицетворять будущее наук о жизни в XXI веке. К сожалению, вклад российских ученых в такие современные направления биомедицинской науки, как геномика и протеомика, относительно невелик. Участие отечественных исследователей в расшифровке генома человека и некоторых микроорганизмов состояло в определении отдельных участков последовательностей ДНК человека (ИМБ РАН, ИМГ РАН и др.), генома термофильных микроорганизмов (ИМГ РАН), генома растений (Центр «Биоинженерия» РАН).

Развитие исследований по протеомике требует в настоящее время

использования дорогостоящей аналитической аппаратуры и создания особых технических условий, однако большая перспективность и практическая значимость данного направления оправдывают необходимые финансовые затраты. Seriously обстоит вопрос о кадровом обеспечении исследований: наличие в стране специалистов соответствующего уровня и специализации представляется совершенно недостаточным для успешного развития этих важных областей медико-биологической науки.

Рассматривая представленный комплекс проблем, связанный с развитием геномики, протеомики и биоинформатики в нашей стране, следует считать, что развитие этих направлений медико-биологической науки может стать приоритетным в институтах РАМН. Необходима организация тесных рабочих контактов между Отделением медико-биологических наук и клиническими институтами РАМН с целью практической реализации этих направлений фундаментальной медицинской науки. Следует также обратить внимание высших медицинских учебных заведений страны на важность создания рабочих программ и подготовку специалистов в области геномики, протеомики и биоинформатики в России.

Проблема врожденных пороков сердца: современное состояние и перспективы решения

Академика РАМН Л.А. Бокерия, директор, и В.П. Подзолков, заместитель директора Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН

Общезвестно, что демографические показатели в любой стране мира определяются многими факторами, одним из которых является уровень оказания медицинской помощи населению. Наиболее частой (более 50%) причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания, в структуре которых важное значение принадлежит врожденным порокам сердца (ВПС). Последние, в свою очередь, оказывают влияние на уровень детской смертности.

Разработка и внедрение в клини-

ческую практику новейших дорогостоящих методов диагностики и хирургического лечения врожденных пороков сердца в странах Западной Европы и США позволили добиться серьезных успехов в снижении показателей младенческой и детской смертности, которые, в значительной степени, характеризуют и уровень социально-экономического развития общества.

Касаясь частоты, следует отметить, что всего в стране к 1999 г. выявлены 38 950 человек с врожденными пороками и аномалиями органов

кровообращения, что почти на 1000 больше, чем в 1998 г. По данным Минздрава РФ в 1999 г. ВПС стали причиной инвалидности около 26 тыс детей в возрасте до 15 лет (8,6 случая на 10 тыс населения соответствующего возраста) и по сравнению с 1998 г. отмечен рост на 2,4%. В 1999 г. от врожденных аномалий системы кровообращения умерло 1975 детей в возрасте до 1 года (10% от всех случаев смерти в этом возрасте) или 16,1 случая в расчете на 10 тысяч родившихся.

Уровень современной кардиохирургии позволяет оказать помощь практически при всех видах ВПС у больных всех возрастных групп. Во время проведенная коррекция порока приводит к снижению младенческой и детской смертности, и возможности физической и социальной реа-

билитации пациентов. После хирургического лечения 97% детей становятся полноценными людьми.

Достигнутый прогресс в хирургическом лечении ВПС касается прежде всего таких распространенных пороков, как дефекты перегородок сердца, тетрада Фалло и других, летальность при которых колеблется от 0 до 5%. Это в полной мере относится и к сложным комбинированным порокам. Предпочтение отдается операциям, направленным на использование насосной функции двух желудочков, т.е. анатомической коррекции. В случаях, когда невозможна анатомическая коррекция, операцией выбора является гемодинамическая коррекция или операция по методу Фонтена. При данной операции нагнетательная функция возлагается на один желудочек. Суть операции заключается в направлении венозной крови, минуя правый желудочек, а чаще и, одновременно, правое предсердие, непосредственно в легочную артерию. Благодаря этому, достигается разделение потоков венозной и артериальной крови, устранение артериальной гипоксемии, цианоза и существенному улучшению качества жизни пациентов, что подтверждают результаты пробы определения толерантности к физической нагрузке.

Среди пороков, коррекция которых вызывает трудности тактического и технического порядка, и которые нуждаются в дальнейшем поиске оптимальных методов лечения, представляют атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки, полная и корригированная транспозиция магистральных артерий с сопутствующими пороками, сложные формы отхождения аорты и легочной артерии от правого и левого желудочков сердца, синдром гипоплазии правого желудочка сердца и другие.

Особую группу представляют сложные пороки, для коррекции которых требуется применение искусственного легочного ствола и протезирование клапанов сердца, особенно в детском возрасте.

Результаты исследований легли в основу разработки и внедрения в клиническую практику целого ряда оригинальных методик операций, часть из которых является приоритетными:

- показано, что оптимальным вариантом метода Фонтена является экстракардиальное направление потока венозной крови из верхней и нижней полых вен непосредственно в малый круг кровообращения;

- разработан многоэтапный подход при хирургическом лечении атрезии легочной артерии и дефекта межжелудочковой перегородки с гипоплазией артерий малого круга кровообращения и большими аорто-легочными коллатеральными артериями;

- разработан трансартериальный доступ к дефекту межжелудочковой перегородки при корригированной транспозиции магистральных артерий в сочетании с обходом легочного стеноза посредством имплантации аллопротеза, содержащего клапан между венозным желудочком и легочным стволом, который также используется при полной транспозиции магистральных артерий;

- разработана оптимальная хирургическая тактика и методики операций при сложных формах отхождения магистральных артерий от правого желудочка;

- определены показания к внутривенной коррекции, к имплантации экстракардиального кондукта и к операции Фонтена;

- разработана методика «полуторажелудочковой» коррекции у больных с гипоплазией правого желудочка, заключающаяся в том, что наряду с закрытием дефектов перегородок выполняется двунаправленный кавапульмональный анастомоз;

- определены четкие показания к протезированию искусственных клапанов сердца у детей; показано, что в подавляющем большинстве случаев характер порока и вызванные им нарушения гемодинамики позволяют имплантировать искусственный клапан «взрослого» размера.

Следует подчеркнуть, что весомый вклад в разработку проблемы хирургического лечения сложных врожденных пороков сердца внесли фундаментальные работы, выполненные под руководством известных отечественных хирургов: В.И. Бураковский, Е.Н. Мешалкин, Г.М. Соловьев, В.А. Бухарин, Б.А. Константинов и др.

Одной из наиболее значимых проблем детской кардиологии является неотложная кардиохирургия новорожденных и детей 1-го года жизни

с врожденными пороками сердца. Это связано с тем, что около половины всех детей, родившихся с пороками сердца, нуждается в помощи кардиолога или хирурга в течение первого года жизни. Неотложный характер этой помощи обусловлен, с одной стороны, наличием у части младенцев так называемых «критических» врожденных пороков сердца, при которых более 50% пациентов погибают в течение первых 30 дней жизни, с другой стороны – сложных врожденных пороков, естественное течение которых сопровождается выраженными вторичными изменениями в организме, значительно снижающими эффективность последующего хирургического лечения, ухудшающими его прогноз и функциональные результаты. К «критическим» врожденным порокам сердца периода новорожденности относятся: транспозиция аорты и легочной артерии без септальных и клапанных дефектов, синдром гипоплазии левого сердца, коарктация аорты, атрезия легочной артерии без дефекта межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол и некоторые другие пороки. Несмотря на значительные достижения детской кардиологии, в разработке и внедрении различных жизнеспасающих процедур в последние 10–15 лет хирургические методы лечения пациентов с этими ВПС остаются единственно эффективными.

К другой группе ВПС, коррекцию которых целесообразно проводить в первые 6–12 мес жизни, относятся: большие и множественные дефекты межжелудочковой перегородки, открытый общий атривентрикулярный канал, тетрада Фалло, стеноз аорты, открытый артериальный проток и другие. При этом приоритет в методах хирургического лечения отдается радикальным корригирующим операциям. До 30% всех ВПС, протекающих с выраженными симптомами, могут быть полностью устранены в результате 1 или 2 хирургических вмешательств в течение 1-го года жизни.

В нашей стране разработка методов неотложной хирургической помощи новорожденным и детям 1-го года жизни стала содержанием целевой комплексной научной программы, разработанной в НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. В процес-

се работы над этой программой были разработаны и внедрены в практику новые диагностические и лечебные методы, пригодные для новорожденных и детей 1-го года жизни:

- двухмерная доплерэхокардиография;
- катетеризация сердца и ангиокардиография;
- современные методы искусственного кровообращения и защиты миокарда;
- оптимальные методики до- и послеоперационной интенсивной терапии;
- современные хирургические методики.

Проблема хирургической помощи новорожденным и детям 1-го года жизни с ВПС развивается еще в 2-х клиниках – НИИ патологии кровооб-

ращения г. Новосибирска и в отделении кардиохирургии 1-й детской клинической больницы г. Санкт-Петербурга, что крайне недостаточно для нашей страны.

Ближайшее будущее неотложной кардиохирургии новорожденных и младенцев в нашей стране будет во многом связано с открытием новых центров, специализирующихся в области данной проблемы, с опережающим ростом количества и качества подготовки специалистов детских кардиологов и кардиохирургов, повышением оснащенности диагностической аппаратурой кабинетов и отделений детской кардиологии, родильных домов и отделений неотложной интенсивной терапии. Это позволит ожидать дальнейшего возрастания объема кардиохирургичес-

кой помощи новорожденным с «критическими» ВПС и значительного улучшения результатов.

Вместе с тем, следует отметить целый ряд вопросов, требующих дальнейшей разработки в целях оптимизации лечебных мероприятий.

К ним относятся:

- проблема защиты миокарда (кардиоплегия) у новорожденных и детей первого года жизни;
- жизнеугрожающие аритмии в периоде новорожденности;
- вспомогательные методы кровообращения при острой сердечной недостаточности.

Следует углубить научные исследования по пренатальной диагностике ВПС в целях установления неотложных показаний к операции и разработке методов внутриутробной коррекции пороков.

Молекулярная онкология – новые подходы и тенденции развития

Профессор Ф.Л. Киселев, НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

По современным представлениям рак – это заболевание генетического аппарата клеток, при котором происходит переключение генетической программы регулируемой клеточной гибели (апоптоза) на программу неконтролируемого клеточного деления.

В процесс злокачественного перерождения клеток вовлечены три основные группы генов – протоонкогены (ускоряющие пролиферацию клеток), гены-супрессоры (регулирующие этот процесс) и гены-регуляторы клеточного цикла и их супрессоры. В последние годы доказано, что существенный вклад в развитие опухолевого процесса могут вносить эпигенетические факторы (такие как метилирование), в результате воздействия которых происходит подавление или активация различных генов без нарушения их структуры.

Существует несколько типов опухолей человека, для которых доказана этиологическая роль вирусов. Эти опухоли представляют особый интерес для исследователей, поскольку

они содержат собственные трансформирующие гены, которые играют иницирующую роль в прогрессии опухолевого заболевания путем нарушения контроля клеточного деления с помощью различных механизмов.

В качестве модели были использованы опухоли шейки матки, этиологическим агентом которых являются вирусы папиллом человека (HPV) так называемого «высокого риска», т.е. типов 16 и 18. Эти вирусы содержат в своем составе гены E6 и E7, продукты которых способны инактивировать функции генов-супрессоров опухолевого роста p53 и ретинобластомы (Rb).

Установлено, что более 90% опухолей шейки матки содержат ДНК этих вирусов, преобладающим из них является HPV тип 16. Вирусные гены E6 и E7 присутствуют в опухолевых клетках в экспрессируемом состоянии, но антитела к белкам этих генов выявляются только у 36% больных, т.е. тест на присутствие антител к вирусным белкам не может быть использован в качестве диагностического.

Вирусная ДНК в опухолевых клетках персистирует как в эписомальном, так и в интегративном состоянии. Используя образцы опухолей, подвергнутых лазерной микродиссекции, установлено, что эписомальное состояние ДНК HPV характерно для 50% опухолей, что существенно выше, чем для больных из Западной Европы.

Использование указанного метода показало, что статус вирусной ДНК и ее экспрессия могут служить критерием моноклональности опухоли.

Интеграция ДНК носит неспецифический характер и может происходить в различные хромосомы и участки клеточного генома.

Присутствие генома вируса и его функционирование не является единственным фактором, ответственным за развитие опухолевого процесса. Этот процесс сопровождается вторичными генетическими нарушениями в структуре генетического аппарата клетки.

Идентифицированы 2 локуса на коротком и длинном плечах хромосомы 6, в которых происходит аллельная потеря определенного фрагмента ДНК, характерная для опухолевой прогрессии.

Анализ статуса метилирования ДНК (как фактора эпигенетических изменений) выявил в опухолях шейки матки несколько типов последовательностей (часть из которых от-

сутствует в недавно опубликованной полной геномной последовательности человека), которые подвергаются гиперметилированию по так называемым CpG островкам.

Таким образом, рак шейки матки с молекулярно-генетических позиций представляет собой процесс последовательных генетических событий, в который вовлечены экзогенный генетический материал (экс-

прессирующаяся ДНК вируса папиллом в интегративной или эписомальной форме, выполняющая, по-видимому, иницирующие функции), различные участки клеточного генома (многие из которых обнаружены, но детально не изучены, и в частности на хромосоме 6) и различные эпигенетические факторы, сопровождающиеся гиперметилированием определенных последовательностей клеточ-

ного генома, некоторые из которых пока не изучены.

Следовательно, молекулярно-биологические подходы анализа опухолей человека раскрывают новые возможности их ранней диагностики, выявления молекулярных маркеров прогрессии и прогноза заболевания, позволяют идентифицировать клеточные гены, участвующие в этих процессах.

*Информацию подготовил начальник научного координационно-информационного управления РАМН
профессор **Н.И. Фролов***

#

**Российская медицинская академия
последипломного образования объявляет**

КОНКУРС

на замещение вакантных должностей

Заведующих кафедрами (д-р наук): психиатрии; терапии и подростковой медицины; лучевой диагностики детского возраста; анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста; клинической лабораторной диагностики; радиационной гигиены; стоматологии детского возраста; иностранных языков; военной и экстремальной медицины.

Профессоров кафедр (д-р наук): 1-й кафедры хирургии с курсами лазерной и эндоскопической хирургии – 2 (1 ст., 1 ст.); нейрохирургии – 2 (1 ст., 1 ст.); неврологии; гематологии и интенсивной терапии с курсом ревматологии; клинической лабораторной диагностики; биохимии – 2 (1/2 ст., 1/2 ст.); медицины катастроф – 2 (1/2 ст., 1/4 ст.); транспортной медицины – 3 (1 ст., 1/2 ст., 1/2 ст.); хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии – 1/2 ст.

Доцентов кафедр (канд. наук): 1-й кафедры хирургии с курсами лазерной и эндоскопической хирургии – 1/2 ст.; эндоскопии; нейрохирургии – 3 (1 ст., 1 ст., 1/2 ст.); лучевой диагностики; колопроктологии; урологии – 2 (1 ст., 1 ст.); клинической радиологии; поликлинической хирургии и реабилитации; косметологии и реконструктивно-восстановительной хирургии; неотложной медицины; терапии; питания; терапии и подростковой медицины – 2 (1 ст., 1 ст.); физиотерапии; фтизиопульмонологии; геронтологии и гериатрии; гематологии и интенсивной терапии с курсом ревматологии; рефлексологии и мануальной терапии; поликлинической педиатрии; детской онкологии; эндокринологии детского и подросткового возраста; биохимии – 1/2 ст.; общей патологии и патофизиологии – 2 (1/2 ст., 1/2 ст.); ультразвуковой диагностики; общей гигиены и медицины труда – 1/2 ст.; коммунальной гигиены – 1/2 ст.; медицины катастроф – 3 (1/2 ст., 1/2 ст., 1/2 ст.); эпидемиологии; организации санитарно-эпидемиологической службы; радиационной гигиены – 1/2 ст.; тропических и паразитарных болезней; транспортной медицины – 1/2 ст.; управления, экономики и планирования здравоохранения; клинического ухода и реабилитации; сестринского дела в первичной медико-санитарной помощи – 1/2 ст.; терапевтической стоматологии.

Ассистентов кафедр (канд. наук): нейрохирургии – 2 (1 ст., 1/2 ст.); ортопедии и реабилитации – 2 (1 ст., 1/2 ст.); клинической ангиологии и сосудистой хирургии; терапии и подростковой медицины; клинической фармакологии и терапии; инфекционных болезней – 2 (1 ст., 1 ст.); эндокринологии и диабетологии; дерматовенерологии – 2 (1 ст., 1/2 ст.); акушерства и гинекологии; детской и подростковой психиатрии, психотерапии и медицинской психологии – 1/2 ст.; детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии – 1/2 ст.; медицинской статистики и информатики; транспортной медицины – 1/2 ст.; управления, экономики и планирования здравоохранения – 1/2 ст.

Старших преподавателей кафедр (канд. наук; без ученой степени): иностранных языков – 2 (1 ст., 1 ст.); медицины катастроф – 1/2 ст.

Ведущего научного сотрудника (д-р наук, канд. наук): отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии – 1/2 ст.

Старших научных сотрудников (канд. наук): групп НИЦ при кафедрах: патологической анатомии; клинической радиологии; медицинской радиологии; отдела международных проблем здравоохранения; проблемной научно-исследовательской лаборатории медицинской цитологии – 2 (1/2 ст., 1/2 ст.).

Научных сотрудников (канд. наук; без ученой степени): группы НИЦ при кафедре гематологии и интенсивной терапии с курсом ревматологии.

Младших научных сотрудников (канд. наук, без ученой степени): групп НИЦ при кафедрах: общей гигиены и медицины труда; поликлинической педиатрии – 1/2 ст.

К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в Москве и Московской области.

Срок конкурса – 1 месяц со дня публикации.

Документы согласно положению о конкурсе следует направлять по адресу:

123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

Телефон для справок (095) 252-00-65