Medical Journal

16+

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 2 2017

Симпозиум

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

- Кардиалгии и абдоминалгии
- Стабильная ишемическая болезнь сердца
- АД и антропометрические характеристики больных
- Фибрилляция предсердий
- Дисплазия соединительной ткани

Коллоквиум

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

- Хронический гепатит С
- Поражение ЖКТ при сибирской язве
- Кишечная микрофлора и НАЖБП
- Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- НАЖБП

Страничка педиатра

• Запоры функционального происхождения • Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы • Генерализованные формы менингококковой инфекции • Поражения нервной системы при боррелиозах • Синдром гиперактивного мочевого пузыря • Острые кишечные инфекции

Актуальная тема

• Течение бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса • Эффективность пробиотиков в неспецифической профилактике острых респираторных инфекций • Атипичные формы красного плоского лишая • Клиническое наблюдение часто рецидивирующего генерализованного пустулезного псориаза • Психогенное головокружение

ISSN 1560-5175

17002

9 771560 517000

App Store Google play

Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

На правах рекламы

Для медицинских работников

DANONE

Actimel®

L. CASEI IMUNITASS И ВИТАМИНЫ B6 + D3

ПОМОГАЕТ УКРЕПЛЯТЬ ИММУНИТЕТ*

Пробиотический кисломолочный продукт Actimel®:

- содержит специальный пробиотический штамм лактобактерий L.Casei Imunitass
- помогает укреплять иммунитет ребенка
- эффективность Actimel® подтверждена клиническими исследованиями* с участием детей и взрослых.

Одобрено Российским научным обществом иммунологов

Рекомендовано Российским научным обществом иммунологов для ежедневного употребления

*28 международных исследований

НОВИНКА для ДЕТЕЙ старше 3-х лет

Medical Journal
Лечащий Врач
№2 февраль 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, *proektlv@osp.ru*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: *pract@osp.ru*
http://www.lvrach.ru

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва, пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2017 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.
Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре 05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479
Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА
Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский полиграфический комбинат», 142400, Московская обл., г. Ногинск, ул. Индустриальная, д. 40б

Журнал выходит 12 раз в год.
Тираж 50 000 экземпляров.
Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».
Иллюстрации — FotoLia.com .

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина

Уважаемые коллеги!

Перед вами новый номер нашего журнала, посвященный двум таким актуальным темам, как кардиология и гастроэнтерология. На что бы хотела обратить ваше внимание: правильный диагноз — залог правильного лечения. Как определить характер боли и ее источник? Очень интересен взгляд неврологов на эту проблему в кардиологии и гастроэнтерологии. В прекрасной статье профессора Татьяны Леонидовны Визило и соавторов «Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения» (стр. 6) вы найдете заслуживающие внимания данные: так, например, при атипичной картине стенокардии неизмененные коронарные артерии диагностируют в 70% случаев; в 30% случаев при послеоперационном гистологическом исследовании не находят изменений в аппендиксе. Таким образом, пациенты с кардиалгиями и абдоминалгиями вертеброгенного и миофасциального генеза требуют исключительного коллегиального подхода в постановке диагноза, что позволит избежать врачебных ошибок.

Желаю вам познавательного чтения!

С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова

Medical Journal

Лечащий Врач

Февраль 2017, № 2

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

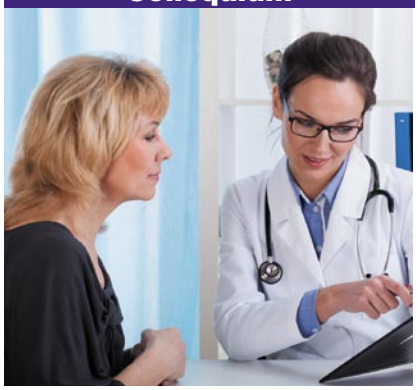
Новости
News

Достижения, события, факты 5
Achievements, developments, facts 5

Симпозиум
Symposium

Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. 6
Cardialgia and abdominalgia of the vertebrogenous and myofascial etiology/ T. L. Vizilo, A. D. Vizilo, A. G. Chechenin, E. A. Polukarova. 6
Стратегия выбора фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца/ Т. Е. Морозова, О. А. Вартанова, И. Ю. Юдина 9
Strategy of selecting pharmacotherapy in stable ischemic heart disease/ T. E. Morozova, O. A. Vartanova, I. Yu. Yudina 9
Связь краткосрочной вариабельности артериального давления с антропометрическими характеристиками больных артериальной гипертензией/ А. А. Черных, А. Я. Кравченко, Е. Н. Алферова 14
Correlation between short-term blood pressure variability and anthropometric characteristics of patients with artherial hypertension/ A. A. Chernykh, A. Ya. Kravchenko, E. N. Alferova 14
Изучение приверженности лечению пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике/ А. Н. Коробейникова, С. В. Мальчикова 16
The study of adherence to treatment in out-patients with atrial fibrillation/ A. N. Korobeynikova, S. V. Malchikova 16
Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: взгляд с позиций персонифицированной медицины/ Ю. С. Цикунова, Е. А. Лялюкова 20
Nutritional insufficiency in patients with connective tissue dysplasia: judgement from position of personified medicine/ Yu. S. Tsikunova, E. A. Lyalyukova 20
Под стекло 22
Under the glass 22

Коллоквиум
Colloquium



Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С/ Ж. Б. Понежева, И. В. Семенова 24
Interferon-free therapy of chronic hepatitis C/ Z. B. Ponezheva, I. V. Semenova 24
Поражение гастроинтестинального тракта при сибирской язве/ А. Ю. Попова, Ю. В. Демина, А. А. Плоскирева, Л. Г. Горячева, И. В. Лапенко, А. Г. Рязанова, В. В. Малеев . . . 29
Affection of gastrointestinal tract in anthra/ A. Yu. Popova, Yu. V. Demina, A. A. Ploskireva, L. G. Goryacheva, I. V. Lapenko, A. G. Ryazanova, V. V. Maleev. 29
Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева, Е. А. Ержанова 32
Role of intestinal microflora in formation of non-alcohol fat hepatic disease/ E. Yu. Plotnikova, T. Yu. Gracheva, E. A. Erzhanova 32
Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, Т. Б. Топчий, Ю. С. Скибина, А. Е. Евсиков 40
Approaches to treatment of patients with excessive bacterial growth syndrome in small intestine which developed due to pathology of upper segments of gastrointestinal tract/ O. N. Minushkin, L. V. Maslovsky, T. B. Topchy, Yu. S. Skibina, A. E. Evsikov 40

Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины/ Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. И. Кузнецова, И. В. Маев 45

Non-alcohol fat hepatic disease: treatment from the point of view of evidence-based medicine/ D. N. Andreev, D. T. Dicheva, E. I. Kuznetsova, I. V. Mayev 45

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV)/ С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров 54

Constipations of functional origin in children (glance through the prism of Rome Consensus IV)/ S. V. Belmer, A. I. Havkin, D. V. Pechkurov 54

Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики/ В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, Н. Н. Моисеева 58

Characteristics of tuberculosis in children in the XXI century, achievements and prospects in the field of prevention and diagnostics/ V. A. Aksenova, N. I. Klevno, N. N. Moiseeva 58

Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова, А. А. Кимирилов 63

Clinical and epidemiological characteristics of generalized forms of meningococcal infection in children/ G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova, A. A. Kimirilov 63

Поражения нервной системы при боррелиозах у детей/ И. Х. Белялетдинова, И. В. Митрофанова, М. И. Прыткова, С. В. Шахгильдян, Н. Н. Зверева 67

Affections of nervous system in children with borreliosis/ I. Kh. Belyaletdinova, I. V. Mitrofanova, M. I. Prytkova, S. V. Shakhgildyan, N. N. Zvereva 67

Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. Клинический случай/ Т. В. Отпущенникова 70

Hyperactive urinary bladder syndrome in children. Clinical case/ T. V. Otpuschennikova 70

Острые кишечные инфекции у детей и возможности терапии с применением метабиотиков/ Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, В. В. Проворова, В. Г. Кузнецова 73

Acute intestinal infections in children and opportunities of treatment with matabolics/ E. I. Krasnova, N. I. Khokhlova, V. V. Provorova, V. G. Kuznetsova 73

Актуальная тема
Topical theme

Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса/ Л. Н. Цветикова, А. В. Будневский, В. М. Провоторов, Ю. И. Филатова 79

The clinical course of bronchial asthma against the background of inhibition of oxidative stress/ L. N. Tsvetikova, A. V. Budnevsky, V. M. Provorotov, Yu. I. Filatova 79

Эффективность пробиотиков в неспецифической профилактике острых респираторных инфекций/ С. В. Николаева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов. 82

Efficiency of probiotics in non-specific prevention of acute respiratory infections/ S. V. Nikolaeva, D. V. Usenko, A. V. Gorelov 82

Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение/ Е. А. Васильева, Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, И. В. Улитина. 86

Atypical forms of lichen ruber planus: clinical observation/ E. A. Vasilieva, E. N. Efanova, Yu. E. Rusak, I. V. Ulitina 86

Клиническое наблюдение часто рецидивирующего генерализованного пустулезного псориаза/ А. А. Зирчик, И. Е. Торшина 89

Clinical observation of often recurrent generalized pustular psoriasis/ A. A. Zirchik, I. E. Torshina. 89

Психогенное головокружение в общемедицинской практике/ О. В. Зайцева, О. Е. Венгер, А. Ф. Хирнеткина, К. В. Оверченко 92

Psychogenic vertigo in general practice/ O. V. Zaytseva, O. E. Venger, A. F. Khirnetkina, K. V. Overchenko 92

Alma mater

Последипломное образование 96

Postgraduate education 96

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев/ V. L. Golubev, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

Н. А. Коровина/ N. A. Korovina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинченко/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova(Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Комбинированное лечение артериальной гипертензии

По данным Росстата, диагноз «артериальная гипертензия» имеют 12 млн россиян. Российские регистры свидетельствуют, что артериальное давление (АД) выше 140 и 90 мм рт. ст. имеется у 43 млн человек. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет около 600 тысяч случаев ежегодно. Заведующий кафедрой терапии ГБОУ ВПО «РНИМУ МЗ им Н.И.Пирогова», д.м.н., профессор Г.П.Арутюнов в рамках конференции «Новая эра в лечении АГ комбинированными препаратами» подчеркнул, что огромный вклад в эту статистику вносит неконтролируемая либо плохо леченная артериальная гипертензия (АГ). АД контролируется менее чем у четверти тех, кто ходит в поликлинику.

Помимо пожилого возраста, факторами риска АГ являются: 1) гиперхолестеринемия (общий холестерин должен быть меньше 5 ммоль/л); 2) атеросклероз (индекс атерогенности в норме всегда меньше 4); 3) дислипидемия (липопротеиды низкой плотности должны быть меньше 3 ммоль/л, а липопротеиды высокой плотности всегда больше 1 ммоль/л); 4) триглицеринемия (триглицериды в норме всегда меньше 2 ммоль/л); 5) курение.

Повышенное АД является основным фактором развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, атеросклероза артерий, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий.

Решение о начале антигипертензивной терапии зависит от уровня АД и общего сердечно-сосудистого риска. Для количественной оценки этого риска применяются шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) и CoRisk 2. Польза терапии заключается в основном в самом снижении АД и не зависит от препарата. Согласно европейским рекомендациям, уровень систолического АД стоит снижать до 140 мм рт. ст., однако недавно в США было завершено клиническое испытание (КИ) SPRINT, в котором целевым значением систолического АД было 120 мм рт. ст.

Примерно у половины гипертоников АД остается повышенным, несмотря на прием антигипертензивных препаратов, а при низкой скорости клубочковой фильтрации только в трети удается достичь целевого давления.

Для снижения повышенного АД используются разные группы препаратов: бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы альфа-1-адренергических рецепторов и блокаторы рецепторов ангиотензина-2 (сартаны).

Как работает ренин-ангиотензиновая система? «Ангиотензин синтезируется в печени и, попадая в кровоток, соединяется с ренином, трансформируется в ангиотензин-1. Затем ангиотензин-1, под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), переходит в ангиотензин-2, связывается с АТ-1-рецепторами и вызывает вазоспазм, гипернатриемию, резкое увеличение АД и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов. Прием сартанов приводит к блокаде АТ-1-рецепторов, что увеличивает количество свободного ангиотензина-2, который стимулирует АТ-2-рецепторы и вызывает вазодилятацию», — сообщил Г.П.Арутюнов.

Длительный прием сартанов вызывает минимум побочных эффектов, что приводит к большей приверженности лечению. По данным исследования «Пифагор-4», которое мониторирует лечение АГ в Российской Федерации, за последние 10 лет частота назначения сартанов увеличилась на порядок.

Почему офисные сотрудники предпочитают болеть на рабочем месте

Более половины офисных сотрудников (65%) предпочитают переносить болезнь на ногах и не брать больничный. К такому выводу пришли эксперты проекта «HR Lab. — Лаборатория HR Инноваций», сообщает пресс-служба компании «АльфаСтрахование».

В опросе приняли участие сотрудники 90 российских компаний с оборотом от 100 млн руб. в год. Исследование показало, что более 50% сотрудников предпочитают не брать больничный и переносят простуду на ногах, посещая офис. Трудоголики объясняют это нежеланием терять в зарплате, а также сжатыми сроками, отведенными на реализацию поставленных перед ними задач. Еще 15% пытаются договориться с начальством о работе на время болезни из дома с сохранением оклада.

«Перенесенная на ногах простуда может дать ряд неприятных осложнений, в первую очередь на дыхательную систему и сердечно-сосудистую, что уж говорить о последствиях более серьезных недомоганий вроде ангины и гриппа, — говорит к.м.н. Д.Пискунов. — Помимо опасности для здоровья переносимая на ногах болезнь не лучшим образом сказывается на трудоспособности сотрудника — очевидно, что насморк, кашель, головная боль и повышенная температура мешают эффективной работе».

В компаниях, связанных с производством, наблюдается обратная ситуация: 74% сотрудников стараются лечиться дома, если есть возможность получить официальный больничный лист. Проект Здоровье Mail.Ru опросил 2 тыс. человек и установил, что 18% работников никогда не берут больничный, 63% делают это редко, 11% лечатся дома время от времени и только 8% регулярно берут больничный во время болезни. Потерять зарплату боятся 37% опрошенных, 22% не хотят стоять в очередях в поликлиниках, 10% считают, что их посчитают лентяями, а для 5% больничный связан со страхом потерять за время болезни работу.

В России стартует международная обучающая программа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Для борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями Российское кардиологическое общество (РКО) совместно с Американской коллегией кардиологов (ACC) и при поддержке компании Pfizer проводит образовательную программу по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В России программа стартует в феврале 2017 г. Цель создания глобальной партнерской программы — уменьшение бремени кардиологических заболеваний в международных масштабах.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти во всем мире. В России показатель смертности от ССЗ остается высоким и превосходит показатели большинства стран Западной Европы.

Первый вебинар программы «Проблема атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний в России» пройдет 20 февраля 2017 г. (17:00 мск), и его темой станет первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, включая аспекты эпидемиологии, анализ факторов риска с наибольшим ущербом и подходы к их коррекции. Спикеры вебинара: д-р Е.Шляхто, президент РКО, академик РАН, д-р С.Мартин, Медицинская школа Университета Джона Хопкинса и д-р С.Вирани, Медицинский центр им. Майкла Э.Дебейки Министерства по делам ветеранов США.

Участники вебинара получат доступ к инновационной обучающей программе профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, которая включает новейшие научные данные и технологии для обеспечения учебного процесса, а также дает доступ к ресурсам и практическим навыкам, необходимым для снижения роста заболеваемости и информацию для пациентов для поддержания их здоровья. Все вебинары будут аккредитованы в системе непрерывного медицинского образования и у слушателей будет возможность задать вопросы докладчикам в прямом эфире.

Участники программы будут обучаться по современной системе с применением вебинар-технологий. Тематики занятий включают первичное предупреждение кардиологических заболеваний среди пациентов с множественными факторами риска и вторичную профилактику для пациентов, перенесших ССЗ. Для отслеживания эффективности обучения и применения полученных знаний будет проводиться последующий мониторинг среди врачей-участников программы.

Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения

Т. Л. Визило[1], *доктор медицинских наук, профессор*
А. Д. Визило
А. Г. Чеченин, *доктор медицинских наук, профессор*
Е. А. Полукарова, *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, *Москва*

Резюме. У ряда больных природа кардиалгий и абдоминалгий обусловлена вертебровегетовисцеральными взаимосвязями, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями строения соматической и вегетативной нервной системы, взаимодействие которых происходит при тесном участии позвоночника.
Ключевые слова: кардиалгия, абдоминалгия, позвоночно-двигательный сегмент, триггерная точка, миофасциальная дисфункция.

Abstract. In some patients, nature of their cardialgia and abdominalgia is conditioned by the vertebro-vegetative-visceral interactions that are explained by the anatomic physiological structural features of the somatic and vegetative nervous system, whose correlation proceeds in the active involvement of the spine.
Keywords: cardialgia, abdominalgia, spinal motor segment, trigger point, myofascial dysfunction.

Боль является чрезвычайно сложным феноменом, и далеко не всегда поиски причин болевого синдрома заканчиваются ясным соматическим диагнозом. У ряда больных природа торакальных и абдоминальных болей остается невыясненной, что приводит к диагностическим и лечебным ошибкам, неправильному выбору тактики лечения и даже неоправданным оперативным вмешательствам. Так, в 10–30% случаях после аппендэктомии при гистологическом исследовании не находят каких-либо морфологических изменений, при этом клиника острого аппендицита может быть обусловлена вертеброгенным псевдоаппендикулярым синдромом Лемана, встречающимся при поражении 10–12 нижнегрудных корешков справа. Коронарография, проводимая больным с клинической картиной типичной стенокардии, выявляет нормальное состояние коронарных артерий у 10–20% этих больных, а у пациентов с атипичной картиной стенокардии неизмененные коронарные артерии обнаруживают в 70% случаев [1, 2]. Пациенты с кардиалгиями и абдоминалгиями вертеброгенного и миофасциального генеза, как правило, в течение длительного периода времени ведут поиск субстрата своего заболевания, а возможность появления болей в связи со скелетно-мышечными и вегетативными факторами чаще всего представляется им маловероятной. Зачастую интернисты, не найдя анатомический субстрат болевого синдрома, испытывают затруднения в тактике ведения таких больных и направляют их к неврологу. Поэтому неврологический взгляд на данную проблему становится все более актуальным.

Кардиалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения

Формирование кардиалгии на фоне патологии позвоночника обусловлено наличием тесных связей шейных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) и сердца через симпатические образования шейной области с соответствующими сегментами спинного мозга. Возможно существование двух кругов патологической импульсации: проприоцептивной — из пораженного ПДС (позвоночника, поперечно-реберных суставов, шейного ребра, передней лестничной мышцы, лопатки, грудной клетки, руки) в проекционную зону дерматома, миотома и склеротома; афферентной — из сердца через диафрагмальный нерв, спинной мозг в периартикулярные ткани шейного отдела позвоночника и верхнего плечевого пояса с последующей проекцией на кожу в соответствующие зоны Захарьина–Геда. Болевая импульсация из этих порочных кругов достигает по спиноталамическому пути коры больших полушарий головного мозга. Вследствие этого боли, связанные с поражением позвоночника, периферических суставов верхней конечности, могут проецироваться на область сердца, нередко имитируя приступы коронарогенной хронической, а также острой ишемической болезни сердца [3, 4]. Важным и частым механизмом кардиалгий некоронарного происхождения является ирритация окончаний синувертебрального нерва с последующей компенсаторной реакцией в виде спазма определенных мышечных групп верхнеквадрантной зоны с их биомеханической перегрузкой, то есть с формированием миофасциальной дисфункции с образованием триггерных точек и, соответственно, возникновением боли. Миофасциальные синдромы могут развиваться на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, но могут иметь и другой генез (травма, растяжение, напряжение мышц и т. д.). Основными клиническими формами миофасциальных нарушений, в рамках которых могут возникать боли в грудной клетке и области сердца, являются синдромы большой и малой грудных мышц, реже — синдром передней лестничной мышцы [5, 6].

Кардиалгический синдром вертеброгенного и миофасциального происхождения характеризуется мышечно-тоническими и дистрофическими изменениями в области передней грудной стенки с характерными болевыми проявлениями. Больные могут предъявлять жалобы на боли в левой половине передней грудной стенки, постоянного характера, но усиливающиеся при резких поворотах головы, туловища, отведении рук в стороны, подъеме тяжестей, сильном кашле, иногда боли появляются или усиливаются в положении лежа на левом боку. Обычно пациенты расценивают подобные боли как сердечные, но отмечают, что прием нитратов не дает положительного эффекта. Пальпация мышц передней грудной стенки выявляет признаки миофасциальной дисфункции в виде локальных болезненных зон и уплотнений. Патогномоничными

[1] Контактная информация: vizilo@yandex.ru

признаками миофасциальной боли являются миофасциальные триггерные точки — зоны локальной болезненности в мышце, механическое давление на которые вызывает не только интенсивную локальную, но и отраженную боль. Возникновение боли и активация триггерных точек в большой грудной мышце происходит при подъеме тяжестей, особенно перед собой, при нагрузке руки в положении отведения, при длительном нахождении с опущенными надплечьями, что приводит к сокращению мышцы. Боль иррадиирует по передней поверхности грудной стенки, медиальной поверхности плеча и предплечья. При миофасциальной дисфункции малой грудной мышцы, возникающей вследствие травматизации при резком или длительном боковом отведении плеча и запрокидывании руки, в том числе во время сна, при работе с вытянутыми и приподнятыми руками, боль напоминает стенокардитическую. Болевые ощущения локализуются по среднеключичной линии на уровне III–V ребер и иррадиируют в руку по ульнарному краю до кисти, сопровождаясь парестезиями. Это обусловлено компрессией сосудисто-нервного пучка между клювовидным отростком лопатки, первым ребром и напряженной малой грудной мышцей. Боли и активация триггерных точек усиливаются при ходьбе с тростью, приступах кашля, сдавлении мышцы ремнем сумки или рюкзака.

Реберно-грудинный синдром («синдром передней грудной стенки», «костохондрит», «реберно-грудинная хондродиния») является одной из наиболее частых причин болей в грудной клетке. При пальпация обнаруживаются множественные зоны болезненности: в левой парастернальной области, в проекции грудных мышц и грудины. При поражении верхних реберных хрящей боль иррадиирует в область сердца, обычно усиливается при движениях грудной клетки. Боль может быть стреляющей и длящейся несколько секунд или же тупой, ноющей, продолжающейся несколько часов или дней. Часто отмечается связанное с болью ощущение напряженности, обусловленное спазмом мышц. Пальпация области реберно-хрящевых сочленений помогает выявить источник боли, если он расположен в этих отделах. С целью дифференциальной диагностики с коронарной болью применяются блокады межреберных нервов с введением местных анестетиков по задней подмышечной линии, приносящие пациентам выраженное облегчение. Болезненность при надавливании на мечевидный отросток грудины (ксифодиния или ксифоидалгия) может сопровождаться болями по передней поверхности грудной клетки и в эпигастрии. Интенсивность боли может варьировать от слабой до высокой и требует исключения коронарной патологии или острых заболеваний органов брюшной полости. Боль может возникать или усиливаться при наклоне вперед и поворотах туловища, а в особенности после приема пищи, приводящего к увеличению давления за мечевидным отростком. При глубокой пальпации мечевидного отростка боль может иррадиировать за грудину, а также в надплечья и спину. При ксифоидалгии не выявлено каких-либо специфичных рентгенологических изменений.

Диагностика миофасциальных болей основывается на результатах локальной пальпации мышц передней грудной стенки (большой, малой грудных и других), оценке функции мышц, выявлении триггерных точек и интенсивности боли, пальпации парастернальных точек. Характерными для кардиалгий вертеброгенного и миофасциального происхождения являются связь боли с движением позвоночника (сгибание, разгибание, повороты шеи и туловища), усиление болей при кашле, чихании, натуживании; напряжение и болезненность мышц при пальпации. При обследовании пациентов обнаруживаются признаки вертебрального синдрома (деформация и биомеханические нарушения позвоночника, ограничение движений в нем, напряжение и болезненность паравертебральных мышц, наличие зон гиперестезии или гипестезии). Диагностическое значение имеет уменьшение болей при проведении лечебно-медикаментозных блокад, «сухой пункции», мануальной терапии, постизометрической релаксации. Изменения на спондилограммах подтверждают наличие у больного дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, но необходимо помнить, что обнаружение указанных признаков еще не является достаточным аргументом для рассмотрения связи возникших болей в области сердца с наличием дегенеративных изменений в позвоночнике. Только тщательное обследование и сотрудничество врачей разных специальностей позволит исключить коронарные причины кардиалгии. Кроме того, важно знать, что при усилении вертеброгенных миотонических реакций на фоне дистрофического процесса в шейном двигательном сегменте у больных с наличием коронарного атеросклероза возможна так называемая рефлекторная стенокардия, то есть сердечно-болевой синдром смешанного генеза [7]. Поэтому возможно сочетание и наслоение симптомов вертеброгенной патологии и ишемической болезни сердца, что нередко затрудняет диагностику и, соответственно, адекватную терапию.

Абдоминалгии вертеброгенной и мышечной природы

Природа этих абдоминалгий обусловлена вертебровегетовисцеральными взаимосвязями, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями строения соматической и вегетативной нервной системы, взаимодействие которых происходит при тесном участии позвоночника. Выделяют нерефлекторный и рефлекторный варианты. При нерефлекторном первичная ноцицептивная афферентация из пораженного органа может дестабилизировать механизмы обработки сенсорных сигналов на входе в сегментарный аппарат. Это приводит к ирритации нейрогенных групп заднего рога спинного мозга с возбуждением сенсорных каналов, принадлежащих миодерматому и развитию в дерматоме, миотоме, склеротоме и спланхнотоме участков гипералгезии, — формируется так называемый «порочный круг» висцеровертебровисцерального влияния. Рефлекторный вариант может иметь вертебровисцеральную, висцеромоторную и висцеросклеротомную природу. Основой понимания рефлекторной вертеброабдоминальной боли должен служить тот факт, что присутствие органического повреждения нервных стволов необязательно; в данном случае импульсы передаются из рецепторов пораженного позвоночника или других тканей [8, 9]. При данном типе боли может формироваться порочный круг вертебровисцеровертебральных влияний. Вертеброгенный характер болей может быть обусловлен дегенеративными изменениями в позвоночнике, туберкулезом, опухолью или травмой позвоночника. При вертеброгенных заболеваниях отраженные боли в области живота характеризуются одновременным и более выраженным болевым синдромом непосредственно в области позвонков и спины, локальным напряжением мышц спины, болезненностью при перкуссии соответствующего позвонка или его суставов, ограничением подвижности. При этом при локализации процесса в нижнегрудных сегментах рефлекторные мышечно-тонические и компрессионные синдромы проявляются в виде опоясывающих одно- или двусторонних болей в области живота (обычно в зоне того или иного корешка), иногда локальными изменениями тонуса мышц, имеющими четкую связь с движениями в позвоночнике.

Выделяют три группы вертеброгенных висцеральных синдромов:

а) висцералгические синдромы — характеризуются превалированием в клинической практике болевых ощущений, которые локализуются в области определенного органа; механизм их возникновения связан с раздражением корешковых структур, симпатических ганглиев, а также нарушением вегетативной нейротрофической регуляции внутренних органов (например, ишемические расстройства, вызванные регионарным изменением сосудистого тонуса);

б) висцеродисфункциональные синдромы — проявляются нарушением функций органа без возникновения выра-

женных органических изменений в его тканях (например, вертеброгенный гастростаз или метеоризм); этот синдром особенно характерен для поражения узлов пограничного симпатического ствола;

в) висцеродистрофические синдромы вертеброгенной природы — поражения внутренних органов возникают вследствие нарушения нейротрофической функции вегетативной нервной системы; по своей сути они составляют начальную стадию формирования соматического заболевания, которые в дальнейшем могут переходить в определенную нозологическую форму [10, 11].

Миофасциальные болевые синдромы, сопровождающиеся абдоминальной болью, характерны для локальных мышечных гипертонусов в области прямых, косых, поперечной мышц живота, подвздошно-реберной мышцы груди, многораздельных мышц и пирамидальной мышцы. Генез таких болей составляют не только вертеброгенные причины, но длительное мышечное напряжение, например, у спортсменов, травмы брюшной стенки, операции в данном регионе и др. Больные могут жаловаться на «жжение в животе» или «тяжесть», боли чаще односторонней локализации, сочетаются с болью в пояснице и спине перманентного характера. Важными характеристиками подобных болей являются связь с движением туловища, изменением внутрибрюшного давления, ограничением движений. При миофасциальных болях выявляют болезненные при пальпации мышцы, триггерные точки. Иногда формируется симфизостернальный синдром Брюггера: обычно после нескольких люмбалгических эпизодов в момент физического перенапряжения появляются боли в области брюшной стенки, которые становятся постоянными, усиливаются при кашле, чихании, резких поворотах туловища [12]. Корешковые синдромы на грудном уровне позвоночника встречаются редко, поэтому абдоминалгии корешкового характера встречаются нечасто. Диагноз вертебро- и миогенной абдоминалгии подтверждается хорошим эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нередко при болях в животе или грудной клетке врачи пользуются термином «межреберная невралгия», но под маской этого термина чаще всего выступают миофасциальные, корешковые боли или постгерпетическая невралгия. Межреберную невралгию как самостоятельную нозологическую форму в настоящее время не выделяют [13].

Терапия вертеброгенных и миофасциальных кардиалгий и абдоминалгий должна быть направлена на вертебральные и экстравертебральные механизмы патогенеза в соответствии с существующей тактикой лечения вертеброгенных и миофасциальных синдромов [14]. В лечении большое значение имеют комбинации НПВП и миорелаксантов. Применение миорелаксантов позволяет снизить дозу НПВП и тем самым уменьшить возможность появления нежелательных эффектов. При выборе НПВП следует отдавать предпочтение препаратам с большей противоболевой и противовоспалительной активностью. Важным при выборе препарата является наличие нескольких лекарственных форм, целесообразнее начать лечение с инъекционных форм с переходом на таблетированные. Среди миорелаксантов следует выбирать препараты с наименьшим числом возможных побочных эффектов и большей терапевтической широтой. Эффективным методом местного воздействия являются лечебно-медикаментозные блокады, основной их целью является блокирование боли и устранение ее этиопатогенетических основ. Наиболее часто используется комбинация из нескольких препаратов: дексаметазона, лидокаина, цианокобаламина. Возможно применение локальной терапии препаратами с хондропротективным действием, например, хондроитина и глюкозамина сульфата. Это позволяет снизить потребность в НПВП, улучшить метаболизм хрящевой ткани; кроме того, эти препараты обладают некоторым анальгезирующим действием. Применяются также немедикаментозные методы терапии: физиотерапия, мануальная терапия, постизометрическая релаксация, «сухие пункции», ЛФК, акупунктура, чрескожная электростимуляция, электромагнитная терапия и др. Одним из перспективных направлений коррекции мышечно-тонического компонента представляется использование методов биологической обратной связи. К современным и перспективным методам немедикаментозной терапии относится кинезиотейпирование. Данный метод появился в середине 1970-х гг. и основан на использовании специальных эластичных хлопковых лент, покрытых гипоаллергенным акриловым клеем для закрепления на коже пациента. С помощью кинезиотейпирования можно нормализовать мышечный тонус, используя мышечные техники, за счет воздействия на поверхностную и глубокую проприорецепцию тканей. Эти методики актуально использовать для коррекции патобиомеханики, опосредованно воздействуя на тонус мускулатуры [15]. Местно улучшить микроциркуляцию и перфузию тканей позволяют лимфодренажные техники кинезиотейпирования. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты появляются через несколько минут после аппликации тейпа, пациент ощущает уменьшение боли, тепло в области наложения тейпа, увеличение объема движений. Применение различных техник аппликаций кинезиотейпа дает уникальную возможность проводить коррекцию биомеханики каждого пациента с учетом его индивидуальных особенностей, что способствует более эффективному регрессу болевых проявлений.

Пациенты с кардиалгиями и абдоминалгиями вертеброгенного и миофасциального генеза, имея патологию «на стыке специальностей», представляют собой немалую диагностическую и лечебную трудность для практикующего врача. Именно поэтому важно сотрудничество и коллегиальность между врачами различных специальностей в принятии решения об окончательном диагнозе и выборе оптимальной тактики лечения. ■

Литература

1. *Молдовану И. В.* Абдоминалгический синдром. В кн.: Вегетативные расстройства / Под ред. А. М. Вейна. М., 1998.
2. *Данилов А. Б.* Кардиалгии и абдоминалгии. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. Вейна А. М. М.: Медпресс-информ, 2001. 284–292.
3. *Заславский Е. С.* Болевые мышечно-тонические и мышечно-дистрофические синдромы (этиология, патогенез, клиника, лечение). Дисс. ... д.м.н. Новокузнецк, 1980. 252 с.
4. *Тревелл Д. Г., Симонс Д. Г.* Миофасциальные боли. Т. 1. М.: Медицина, 1989. 255 с.
5. *Иваничев Г. А.* Миофасциальная боль. Казань, 2007. 392 с.
6. *Есин Р. Г., Эрперт Д. А.* Миогенный болевой синдром. В кн.: Боль. Принципы терапии, боль в мануальной медицине / Под ред. Р. Г. Есина. Казань: Офсетная компания, 2008. С. 120–131.
7. *Ярошевский А. А., Морозова О. Г.* Скелетно-мышечные боли в области грудной клетки как междисциплинарная проблема // Новости медицины и фармации, 2012. № 405. С. 34–40.
8. *Попелянский Я. Ю.* Ортопедическая неврология. Вертеброневрология. Рук-во для врачей. Казань, 1997. Т. 1. 554 с.
9. *Данилов А. Б.* Абдоминалгический синдром. В сб.: Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А. М. Вейна. МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
10. *Мерзенюк О. С.* Рефлекторные вертебровисцеральные синдромы: новые подходы в мануальной терапии: дис. ... д-ра мед. наук. Краснодар, 2001. 306 с.
11. *Васильева Л. Ф.* Мануальная диагностика и терапия дисфункции внутренних органов. Новокузнецк, 2002. 243 с.
12. *Рыбак В. А., Гордеева И. Е., Барулин А. Е.* Синдром абдоминалгии в неврологии // Лекарственный вестник. 2013. № 1. С. 13–20.
13. *Голубев В. Л.* Болевые синдромы в неврологической практике. 3-е изд. 2010. 336 с.
14. *Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н.* Боли в спине и конечностях. В кн.: Болезни нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. Н. Н. Яхно. М., 2005. Т. 2. С. 306–331.
15. *Барулин А. Е., Калинченко Б. М., Пучков А. Е., Ансаров Х. Ш., Бабушкин Я. Е.* Кинезиотейпирование в лечении болевых синдромов // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2015. № 4. С. 29–31.

Стратегия выбора фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца

Т. Е. Морозова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
О. А. Вартанова, *кандидат медицинских наук*
И. Ю. Юдина, *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, *Москва*

Резюме. В статье обсуждаются вопросы дифференцированного выбора антиангинальной терапии у больных стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Особое внимание уделено возможностям ингибитора If-каналов ивабрадина у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения.
Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, фармакотерапия, антиангинальная терапия.

Abstract. The article highlights the issues of differentiated choice of antianginal therapy in patients with stable forms of ischemic heart disease (IHD). Special attention was paid to possibilities of If-channels inhibitor of ivabradin in patients with IHD, stable stenocardia of tension.
Keywords: ischemic heart disease, stable stenocardia, pharmacotherapy, antianginal therapy.

Несмотря на успехи медицины, в настоящее время сохраняются высокие показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, при этом основной среди заболеваний сердечно-сосудистой системы является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой приходится более 60% умерших от кардиоваскулярной патологии. Показатели сердечно-сосудистой смертности в России в 2–4 раза выше, чем в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [1, 2]. Данная ситуация обосновывает необходимость продолжения исследований, направленных на уточнение механизмов прогрессирования заболевания, что напрямую связано с возможностью совершенствования методов терапии ИБС.

Лечение ИБС нередко представляет большие трудности, которые обусловлены как разнообразием клинических форм, стадий болезни, вариантов ее течения, осложнений, так и многочисленностью используемых лекарственных препаратов, длительным их приемом. Необходимость многолетнего (иногда в течение всей жизни) приема значительного количества, зачастую дорогостоящих, медикаментов, ведет к возникновению ряда побочных эффектов, развитию толерантности (привыкания) к действию препаратов, уменьшению приверженности пациентов к лечению, а значит, к снижению эффективности проводимой терапии.

В связи с этим проводится постоянный поиск и разработка новых, наиболее эффективных способов и методов терапии данного заболевания.

Стратегия лечения больных стабильной ИБС

Основной стратегией лечения больных стабильной ИБС является предупреждение прогрессирования, улучшение прогноза и улучшение качества жизни за счет уменьшения частоты и интенсивности ангинозных приступов. Для решения этих задач необходимо проводить фармакотерапию в соответствии с современными рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины [3].

Общие принципы ведения больных с хроническими формами ишемической болезни сердца предполагают обязательное проведение мер, направленных на вторичную профилактику ИБС.

Целями вторичной профилактики пациентов с ИБС являются:
- улучшение прогноза (предотвращение преждевременной смерти, предупреждение клинических осложнений и обострений болезни, уменьшение количества случаев и сроков госпитализации, особенно срочной);
- улучшение качества жизни (уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, безболевых эпизодов ишемии, повышение толерантности к физическим нагрузкам);
- торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий;
- лечение сопутствующих заболеваний и состояний, являющихся независимыми факторами риска ИБС и атероклероза, таких как артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), метаболический синдром, гиперурикемия, подагра, хроническая болезнь почек (ХБП) и пр.

Направления вторичной профилактики ИБС

Медикаментозные методы лечения необходимо сочетать с мерами немедикаментозного воздействия на факторы риска развития атеросклероза, который в подавляющем большинстве случаев является морфологическим субстратом поражения коронарных артерий при ИБС.

Основные направления воздействий на факторы риска ИБС:
- информирование и обучение пациента;
- прекращение курения;
- диета и контроль массы тела;
- увеличение физической активности;
- коррекция дислипидемий;
- достижение целевых уровней АД при АГ;
- коррекция нарушений углеводного обмена и СД;
- психосоциальные факторы;
- вакцинация против гриппа.

Подходы к фармакотерапии стабильной ИБС

В терапии стабильной ИБС выделяют два основных направления: влияние на прогноз и уменьшение симптомов. К первой группе относят препараты и вмешательства, которые по данным крупных исследований оказали влияние на «жесткие» конечные точки («hard» end-points): общую и сердечно-сосудистую смертность, острые сердечно-сосудистые катастрофы. К таким вмешательствам относится назначение всем больным препаратов (при

[1] Контактная информация: temorozova@gmail.com

отсутствии противопоказаний), доказанно улучшающих прогноз и увеличивающих продолжительность жизни (снижающие риск инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти), антитромбоцитарные препараты, статины (при непереносимости статинов или при недостижении целевых уровней липидов другие гиполипидемические препараты в монотерапии или в комбинации со статинами), ингибиторы АПФ.

Больным с приступами стенокардии или при выявлении эпизодов ишемии миокарда с помощью инструментальных методов назначают антиангинальную (антиишемическую) терапию. К препаратам антиангинального действия относят: бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК), нитраты и нитратоподобные препараты, ивабрадин, никорандил, миокардиальные цитопротекторы (триметазидин, ранолазин), которые используют как в виде монотерапии, но чаще — в различных комбинациях.

Алгоритм оптимальной медикаментозной терапии больных стабильной ИБС изложен в рисунке. Он был внедрен в клиническую практику после проведенного исследования, показавшего конкурентоспособность фармакотерапии по сравнению с инвазивными методами (коронарная ангиопластика) лечения больных ИБС в плане прогноза.

Перечень антиангинальных препаратов значительно расширился и включает 2 группы. К 1-й группе относятся препараты, оказывающие влияние на развитие ишемии через показатели гемодинамики: БАБ, БКК, ингибиторы If-каналов (ивабрадин), нитраты и нитратоподобные средства. Активаторы калиевых каналов, триметазидин, ранолазин относятся к антиангинальным препаратам 2-й группы, не оказывающим существенного влияния на гемодинамические показатели. Сравнительная характеристика антиангинальных препаратов по механизму действия представлена в табл. 1, по гемодинамическим эффектам — в табл. 2.

Как видно из таблицы, наибольшим числом показаний обладают бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, с другой стороны — довольно быстро расширяются и доказательная база, и терапевтическая ниша для применения относительно новых молекул — в частности, ивабрадина. Во многом это объясняется тем, что одним из основных направлений антиишемической терапии является контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС).

В клинической практике на сегодняшний день применяются три группы лекарственных средств, обладающих брадикардитическим действием: бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция и ингибитор If-каналов.

Бета-адреноблокаторы. Одни из самых изученных при лечении стабильной стенокардии, как препараты, влияющие на заболеваемость и смертность, включены в клинические рекомендации [3–6]. Для пациентов со стабильной ИБС предпочтительно выбирать высокоселективные, длительного действия средства, желательно обладающие плейотропными эффектами (вазодилатирующими, устраняющими эндотелиальную дисфункцию). Этим требованиям соответствуют метопролол сукцинат модифицированного высвобождения, бисопролол и, в наибольшей степени, небиволол.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция. На практике используются пролонгированные формы верапамила и дилтиазема — как альтернатива бета-адреноблокаторам при противопока-

Таблица 1

Механизмы действия препаратов, улучшающих симптомы стабильной ИБС (антиангинальных средств) у пациентов без ХСН

Препарат	Механизм действия
Бета-адреноблокаторы: бисопросол, метопролол, бетаксолол, небиволол	Блокируют β-адренергические рецепторы, уменьшают автоматизм синусового узла, урежают ЧСС, замедляют атриовентрикулярную (A-V) проводимость, снижают сократимость и возбудимость миокарда, сердечный выброс, АД, потребность миокарда в кислороде. Подавляют стимулирующие эффекты катехоламинов на сердце при физической и психоэмоциональной нагрузках. У больных с ИМ вследствие ограничения зоны поражения и уменьшения риска развития фатальных аритмий снижается смертность и возможность возникновения рецидивов ИМ
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридины II–III поколений (амлодипин), недигидропиридины II поколения (верапамил и дилтиазем пролонгированного действия)	Ингибируют медленные кальциевые каналы (L-типа), вызывают дилатацию коронарных артерий, артериол в неизмененных и в ишемизированных зонах, периферических артерий; снижают общее периферическое сосудистое сопротивление, снижают потребность миокарда в кислороде. Предотвращают и купируют развитие констрикции коронарных артерий; оказывают гипотензивный эффект; уменьшают степень гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывают антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ИБС. Метаболически нейтральны. *Дигидропиридины II–III поколений:* не оказывают влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозят агрегацию тромбоцитов, повышают скорость клубочковой фильтрации, обладают слабым натрийуретическим действием *Недигидропиридины III поколения:* снижают потребность миокарда в кислороде за счет снижения сократимости миокарда, АД и уменьшения ЧСС; существенно замедляют A-V проводимость, угнетают автоматизм синусового узла
Нитраты пролонгированного действия	Действуют в качестве донора NO (эндотелиального релаксирующего фактора), вызывают активацию внутриклеточной гуанилатциклазы и увеличение цГМФ (медиатора вазодилатации). Обладают коронарорасширяющим и периферическим дилатирующим действием с активным воздействием на венозные сосуды. Уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения пред- и постнагрузки. Способствуют перераспределению коронарного кровотока в область со сниженным кровообращением
Активатор калиевых каналов (никорандил)	Двойной механизм действия: является донором NO и открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, приводя к системной и коронарной вазодилатации; снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Метаболически нейтрален
Ингибитор If-каналов (ивабрадин)	Оказывает селективное и специфическое ингибирование If-каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Не оказывает влияния на внутрипредсердное, A-V и внутрижелудочковое проведение, на сократительную функцию миокарда и реполяризацию желудочков
Микардиальные цитопротекторы: триметазидин МВ, ранолазин	*Триметазидин:* замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, переключает окисление жирных кислот на окисление глюкозы, предотвращает снижение внутриклеточного АТФ в состоянии гипоксии, сохраняет клеточный гомеостаз и трансмембранный перенос ионов K и Na. *Ранолазин:* ингибирует поздний ток Na в клетки миокарда, предотвращает перегрузку Ca, уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии, положительно влияет на дистолическую функцию миокарда. Возможно удлинение интервала QTc

заниях (например, при бронхиальной астме). С другой стороны, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) применение ограничено, так как они ухудшают клиническое течение ХСН и повышают риск развития отека легких.

Стоит отметить, что снижение ЧСС до целевых значений зачастую требует назначения высоких доз бета-адреноблокаторов или антагонистов кальция, что сопряжено с нарастанием числа нежелательных явлений, или дозирование может быть лимитировано состоянием пациента (низкое АД, ухудшение бронхиальной проводимости).

Возможности ивабрадина

Большая часть больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения в рутинной клинической практике не получает полноценной антиишемической и антиангинальной терапии в силу объективных трудностей и ограничений в назначении лекарственных средств, в первую очередь БАБ [7].

Ивабрадин — первый и единственный представитель нового терапевтического класса препаратов — ингибиторов If-каналов. Он специфически связывается с If-каналами в синоатриальном узле и избирательно подавляет ионный ток If, играющий ключевую роль в развитии спонтанной диастолической деполяризации; не затрагивает время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, не влияет на сократительную способность миокарда.

Большая доказательная база изучения различных эффектов ивабрадина свидетельствует о том, что области его применения не ограничиваются стабильными формами ИБС, а распространяются и на другие состояния и клинические ситуации. Так, доказано, что целесообразно назначать препарат больным с острым коронарным синдромом [8], после реваскуляризации миокарда [9–11], при острой декомпенсированной сердечной недостаточности [12] и при хронической сердечной недостаточности [13, 14].

Столь широкий спектр возможностей во многом объясняется наличием у препарата дополнительных свойств, таких как способность препарата положительно влиять на биохимические маркеры повреждения сердечно-сосудистой системы и уменьшать выраженность эндотелиальной дисфунк-

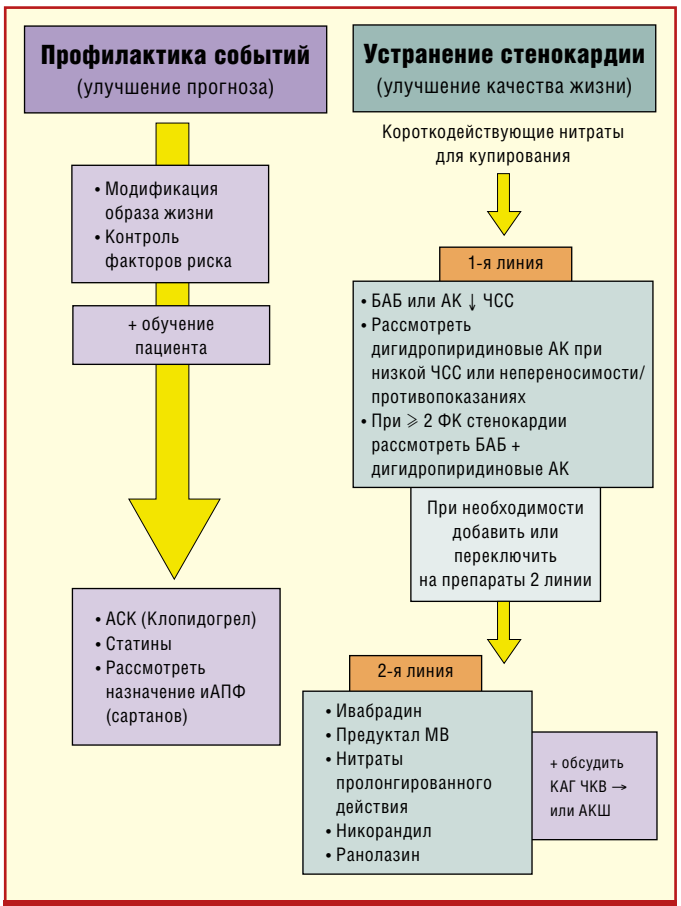


Рис. **Алгоритм оптимальной медикаментозной терапии стабильной ИБС [3]**

Таблица 2

Сравнительная характеристика препаратов, улучшающих симптомы стабильной ИБС (антиангинальных средств) у пациентов без ХСН, по гемодинамическим эффектам

Препарат	Гемодинамические эффекты	Назначение антиангинального препарата в соответствии с критерием эффективности
Бета-адреноблокаторы: бисопросол, метопролол, бетаксолол, небиволол	Снижают ЧСС, АД, сократительную способность миокарда	Препараты 1-й линии. Избегать назначения БАБ при вазоспастической стенокардии
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридины II–III поколений (амлодипин), недигидропиридины II поколения (верапамил и дилтиазем пролонгированного действия)	Дигидропиридины: снижают АД, уменьшают пред- и постнагрузку на сердце. Недигидропиридины: снижают ЧСС, АД, сократительную функцию миокарда	Препараты 1-й линии, в том числе при вазоспастической стенокардии
Нитраты пролонгированного действия	Возможно повышение ЧСС — на 3 уд./мин; САД на 3–6 мм рт. ст.; уменьшают пред- и постнагрузку на сердце	Препараты 1-й линии при вазоспастической стенокардии. Препараты 2-й линии, когда БАБ или БКК противопоказаны, вызывают НПР или не в состоянии контролировать симптомы ИБС
Активатор калиевых каналов (никорандил)	Снижает САД на 10%; сбалансированно уменьшает пред- и постнагрузку	Препарат 2-й линии, когда БАБ или БКК противопоказаны, вызывают НПР или не в состоянии контролировать симптомы ИБС
Ингибитор If-каналов (ивабрадин)	Снижает ЧСС в покое и при нагрузке	Препарат 2-й линии, при наличии синусового ритма с ЧСС ≥ 70 уд./мин и противопоказаниями к БАБ или на фоне БАБ. Возможно комплексное назначение с дигидропиридинами, нитратами, цитопротекторами при сохраняющейся стенокардиии
Миокардиальные цитопротекторы: триметазидин МВ, ранолазин	Не оказывают влияние на гемодинамические показатели	Стартовая терапия комбинации триметазидина с антиангинальными препаратами 1-й линии у больных с высоким риском ССО (с ИМ в анамнезе, стенокардия III–IV ФК, ИБС в сочетании с СД и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка). Препарат 2-й линии в дополнение к БАБ или БКК, когда антиангинальные препараты не в состоянии контролировать симптомы ИБС, противопоказаны или вызывают НПР. Лечение проводить неопределенно долго, начиная с ранних этапов ИБС

ции. Несмотря на то, что механизм действия ивабрадина напрямую не предполагает подобных влияний, имеется ряд экспериментальных и клинических работ, свидетельствующих о достаточно широком спектре положительных эффектов данного препарата, таких как обратное развитие ремоделирования ЛЖ, уменьшение фиброза, выраженности активации РААС, САС, улучшение функции эндотелия, положительное влияние на биохимические маркеры, свидетельствующие о повреждении сердечно-сосудистой системы, такие как sP-селектин, активатор плазминогена t-PA и др. [15–18].

Важное практическое значение имеют результаты крупного исследования SIGNIFY, которые позволили сформулировать четкие рекомендации по выбору оптимального режима дозирования ивабрадина у больных со стабильной стенокардией [19]. Эксперты Европейского агентства по контролю за оборотом лекарственных средств считают, что не следует начинать терапию ивабрадином с высоких доз. Стартовая доза препарата у пациентов со стенокардией напряжения II–IV ФК не должна превышать 5 мг 2 раза в день, а максимальная — 7,5 мг 2 раза в сутки.

Также в целях повышения безопасности проводимой комбинированной фармакотерапии следует избегать совместного применения ивабрадина с лекарственными препаратами, влияющими на активность изоферментов системы цитохрома P450. Так, сильными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 являются противогрибковые средства группы азолов — кетоконазол, итраконазол, антибиотики макролиды (кларитромицин, эритромицин пероральный, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир), нефазодон, которые повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз. Не рекомендовано совместное применение ивабрадина с индукторами CYP3A4: рифампицин, барбитураты, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), грейпфрутовый сок, т. к. они снижают концентрацию ивабрадина в крови и его эффективность. Не следует сочетать ивабрадин с недигидропиридиновым БКК верапамилом, т. к. возрастает риск развития брадикардии и фибрилляции предсердий в результате увеличения концентрации ивабрадина в крови в 2 раза.

Фармакоэкономические исследования различных режимов фармакотерапии свидетельствуют о целесообразности и экономической обоснованности включения ивабрадина в комплексную терапию больных как со стабильными формами ИБС, так и с ХСН [20, 21].

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства в России — законодательная база

В условиях постоянно расширяющегося рынка лекарственных препаратов (ЛП) практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора оригинальных препаратов и их генериков, или, согласно современной терминологии, воспроизведенных лекарственных средств (ЛС).

Согласно приказу Минздрава № 1175н от 20.12.2012 N 1175н (ред. от 30.06.2015) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения», с июля 2013 года выбор конкретного торгового наименования ЛП не входит в компетенции лечащего врача, который должен выписывать ЛП только по международному непатентованному наименованию (МНН) [22].

Федеральный закон 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 29.12.2015) содержит следующие определения оригинальных/референтных и воспроизведенных лекарственных средств и способов оценки их эквивалентности.

Оригинальное лекарственное средство — лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.

В действующей редакции 61-ФЗ отсутствует понятие оригинального ЛС, оно заменено на «референтное» — лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями федерального законодательства, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата [23].

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик, генерик, «многоисточниковое ЛС») — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями.

Таким образом, основными отличиями оригинального препарата являются: инновационность и полный цикл клинических исследований — доклинических и клинических, в которых были продемонстрированы его эффективность и безопасность. Именно на оригинальных препаратах проводятся рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), показывающие влияние терапевтического вмешательства на «жесткие» конечные точки. Автоматический перенос данных РКИ на воспроизведенные лекарственные средства не всегда корректен.

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ помимо оригинального ивабрадина (Кораксан «Лаборатории Сервье», Франция) представлены дженерики ивабрадина Бравадин (ивабрадина гидробромид компании ООО «КРКА-РУС»), Раеном (ивабрадина гидробромид компании «Гедеон Рихтер»), некоторые из которых, в отличие от оригинального ивабрадина, представляют собой не гидрохлорид, а гидробромид ивабрадина. В доступной литературе отсутствуют данные о результатах долгосрочных клинических исследований по оценке профиля безопасности препаратов, содержащих соли гидробромида. Учитывая потенциальный риск развития симптомов бромизма, представляется целесообразным в дальнейшем провести исследования безопасность долгосрочного применения препаратов, содержащих гидробромид, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Также при использовании дженериков ивабрадина следует учитывать тот факт, что несоблюдение дозировки может привести к изменению терапевтической эффективности и переносимости и, как следствие, к развитию неблагоприятных реакций на препарат. Принимая во внимание тот факт, что согласно действующему в настоящее время законодательству в нашей стране для дженериков допускается разница в биоэквивалентности ± 25% по отношению к оригинальному препарату, нельзя исключить повышение риска развития НПР при использовании различных дженериков

ивабрадина, для которого существуют очень жесткие рекомендации по режиму дозирования.

Заключение

При выборе препаратов и режимов их дозирования необходимо учитывать множество факторов, определяющих индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, наличие коморбидных заболеваний и состояний.

Фармакодинамические эффекты ивабрадина заключаются не только в урежении ЧСС, антиангинальных и антиишемических эффектах. Он также позволяет устранять негативные последствия повышенной ЧСС, в частности, снижать активность биохимических маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы, что расширяет возможности его применения.

Включение ивабрадина в комбинированную антиангинальную и антиишемическую терапию больным с ИБС является экономически обоснованным подходом.

Литература

1. *Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В.* и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. 2014; 10: 4–12.
2. Российский статистический ежегодник-2014, Федеральная служба государственной статистики.
3. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. 7 (111). С. 7–79.
4. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца». Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 г. http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of stable angina. (Clinical guideline 126.) 2011. http://guidance.nice.org.uk/CG126.
6. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // J Am Coll Cardiol. 2012; 60: e44–164.
7. *Гурова А. Ю., Дурнецова О. С., Морозова Т. Е., Цветкова О. А.* Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией // КардиоСоматика. 2011. Т. 2, № 4. С. 48–54.
8. *Шаваров А. А., Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.* Клиническая эффективность и безопасность раннего назначения ивабрадина у больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. 2015; 12: 54–22.
9. *Дроботя Н. В., Дюжиков А. А., Кудряшова Е. А., Василихина Д. В., Калтыков В. В.* Влияние ивабрадина на систолическую и диастолическую функцию желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца после прямой реваскуляризации миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 5. С. 45–51.
10. *Marazia S., Urso L., Contini M., Pano M., Zaccaria S., Lenti V., Sarullo F. M., Di Mauro M.* The Role of Ivabradine in Cardiac Rehabilitation in Patients With Recent Coronary Artery Bypass Graft // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2015, Nov; 20 (6): 547–553.
11. *Cademartiri F., Garot J., Tendera M., Zamorano J. L.* Intravenous ivabradine for control of heart rate during coronary CT angiography: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015, Jul-Aug; 9 (4): 286–294.
12. *Сайганов С. А., Карчикьян П. О.* Коррекция частоты синусового ритма ингибиторами If-каналов у больных с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью // Кардиология. 2014, № 11. С. 34–38.
13. *Лопатин Ю. М.* от имени участников Российской многоцентровой открытой наблюдательной программы НАЧАЛО. Оценка антиангинальной эффективности ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью // Кардиология. 2015; 55: 5.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН[1]
- Улучшение прогноза ХСН[1]
- Надежный контроль ЧСС[1]
- Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами[1]

На правах рекламы

10 лет в России

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)
Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа*.** Антиангинальное средство. **Показания к применению*.** *Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом*: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. *Хроническая сердечная недостаточность*: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы*.** Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приёма пищи. *Стабильная стенокардия*. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада **III** степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол, антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью*.** Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то приём препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность **IV** функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада **II** степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** *Противопоказано*: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон. *Нерекомендовано*: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). *С осторожностью*: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации*.** Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*.** Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие*.** *Очень часто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада **I** степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. *Нечасто*: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. *Очень редко*: фибрилляция предсердий, AV-блокада **II** и **III** степени, синдром слабости синусового узла. Неуточненной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка*. Фармакологическое действие*.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов **I**-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца, Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска*.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

АО «Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

SERVIER

Связь краткосрочной вариабельности артериального давления с антропометрическими характеристиками больных артериальной гипертензией

А. А. Черных*, [1]
А. Я. Кравченко*, *доктор медицинских наук, профессор*
Е. Н. Алферова**

**** ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ,** Воронеж*
***** БУЗ ВО ВГКБСМП № 1,** Воронеж*

Резюме. В статье представлены результаты исследования, посвященные изучению типов краткосрочной вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и оценка их связи с массой тела. Полученные результаты показали характерную взаимосвязь роста систолического артериального давления при повторных измерениях у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.
Ключевые слова: вариабельность артериального давления, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение.

Abstract. The article presents the results of studies concerning the types of short-term variability of blood pressure in hypertensive patients, and assessment of their correlation with body mass. The results showed a typical correlation between systolic blood pressure increase and repeated measurements in patients with overweight and obesity.
Keywords: blood pressure variability, arterial hypertension, body mass index, obesity.

Артериальная гипертензия (АГ) чрезвычайно широко распространена среди населения экономически развитых стран. Так, по данным эпидемиологического исследования, проводившегося в нашей стране среди взрослого населения, повышенные цифры артериального давления (АД) выявляются у 39,2% мужчин и 41,1% женщин [1]. Однако неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения зависят не только от абсолютных значений артериального давления, но и от его вариабельности [2]. В опубликованных исследований было показано, что увеличенная вариабельность АД — это важный и независимый фактор поражения органов-мишеней и высокого риска сердечно-сосудистых событий [3, 4]. Помимо этого, в последние годы отмечается постоянное увеличение числа лиц с избыточной массой тела, особенно среди трудоспособного населения, поэтому проблема ожирения является одной из актуальных в медицине. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала ожирение эпидемией XXI века [5]. Избыточная масса тела в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска, так как часто приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5–8]. Данные многих исследований показали четкую взаимосвязь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений [6, 7, 9]. Так, по данным Фрамингемского исследования, у 70% мужчин и 61% женщин повышение артериального давления сопряжено с ожирением. Исследование INTERSALT показало, что на каждые 4,5 кг прибавки веса систолическое АД (САД) увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [10].

Целью настоящего исследования было изучить типы краткосрочной вариабельности АД у пациентов с артериальной гипертензией и оценить их связь с массой тела.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе БУЗ ВО ВГКБСМП № 1. Обследовано 90 пациентов в возрасте от 22 до 70 лет (средний возраст составил 58,7 ± 12 лет), находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении, из них мужчин было 48 (53,34%), женщин — 42 (46,67%). Курящими были 19 человек (21,12%). Длительность АГ составляла в среднем 15,0 ± 3,3 года. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа имел 21 пациент (23,34%). Всем пациентам проводилась оценка избыточности веса с помощью индекса массы (ИМТ) тела в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997). Нормальные показатели ИМТ для взрослых лиц соответствуют 18,5–24,9 кг/м^2. Диапазон нормы в соответствии с понятием ИМТ не зависит от половых и возрастных, а также конституциональных индивидуальных особенностей.

Измерение АД проводилось согласно единым международным требованиям и критериям Европейской ассоциации гипертензии (European Society of Hypertension, ESH)/Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2013, после 5-минутного отдыха в положении сидя с опорой для спины, трехкратно с интервалом в 2 минуты, на левой руке. Артериальное давление определялось методом Короткова посредством электронного сфигмоманометра AND UA-787. Все измерения проводились в одно и то же время с 9:00 до 10:00. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ. Сводка и обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel и программы Statistica 10.0.

[1] Контактная информация: Chernykh.anna@yahoo.com

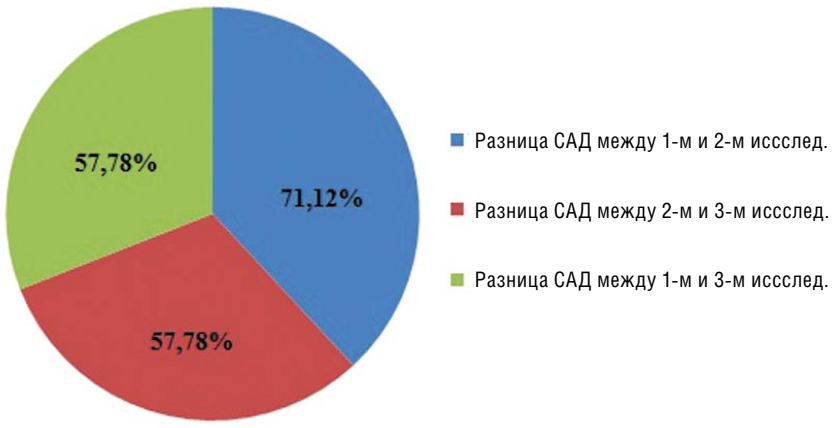


Рис. 1. **Разница систолического АД в ходе трехкратного измерения**

Рис. 2. **Группы пациентов в соответствии с показателями ИМТ**

Результаты и обсуждение

За вариабельность АД внутри визита нами было принято наличие абсолютной разницы между последовательными измерениями. Всем пациентам проводилось трехкратное исследование АД, согласно клиническим рекомендациям ВНОК от 2009 г., где достоверной считается разница между первым и вторым измерениям более 5 мм рт. ст. При этом количество обследуемых с достоверной разницей САД между первым и вторым измерениями составило 64 пациента (71,12%). Разница между вторым и третьим и первым и третьим отмечалась у 52 человек (57,78%) соответственно (рис. 1).

Среднее значение разницы между первым и вторым последовательными измерениями САД равнялось 10,0 ± 6,2 мм рт. ст., между вторым и третьим измерениями САД 8,2 ± 4,8 мм рт. ст., между первым и третьим измерениями САД 9,5 ± 5,2 мм рт. ст. Было выявлено несколько типов реакции АД на 3-кратное измерение. Повышение САД как во втором, так и в третьем измерениях отмечалось у 12 пациентов (13,34% случаев), снижение при втором и третьем измерениях САД — в 26,67% случаев; повышение при втором и снижение при третьем измерениях САД — в 6,67% случаев; снижение при втором и повышение при третьем — в 6,67% случаев. Отсутствие изменения САД при втором и снижение при третьем измерении отмечено в 4,45%, отсутствие изменения САД при втором и повышение при третьем измерении — в 8,87% случаев. Повышение САД при втором и отсутствие изменений при третьем измерении было в 11,12%; снижение при втором измерении и отсутствие изменений при третьем — в 11,12%. Частота случаев отсутствия разницы (менее 5 мм рт. ст.) между измерениями составила 11,12%.

Кроме того, все пациенты были разделены на группы в соответствии с показателями ИМТ. Из них избыточная масса тела была у 30 пациентов (33,34%), ожирение I степени отмечалось у 38 пациентов (42,23%), ожирением II степени страдали — 6 (6,67%), ожирение III было у 2 (2,23%), нормальный вес имели 14 пациентов (15,56%) (рис. 2).

В ходе проведенного исследования нами была отмечена характерная особенность повышения САД при последовательном 3-кратном измерении АД у пациентов с ожирением III и II степени, а также с избыточной массой тела.

Заключение

Полученные результаты показывают, что подход к лечению пациентов с избыточной массой тела и АГ должен носить комплексный характер, включающий, наряду с адекватной антигипертензивной терапией, также снижение избыточной массы тела. ■

Литература

1. *Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д.* и др. Артериальная гипертония в России: исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005. № 1. С. 1–4.
2. *Кравченко А.Я., Черных А.А., Будневский А.В.* Вариабельность артериального давления и функция почек // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 4. С. 245–249.
3. *Kikuya M., Hozava A., Ohokubo T.* et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate varisbilities: the Ohasama Study // Hypertension. 2000; 36: 901–906.
4. *Sega R., Corrao G., Bombelli M.* et al. Dlood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study // Hypertension. 2002; 39, 710–714.
5. Global health observatory: Overweight, Situation and trends (2013). URL: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/ (дата обращения — 29.11.2016).
6. *Кравченко А.Я., Черных А.А., Будневский А.В.* Вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15. № S. С. 100.
7. *Кравченко А.Я., Черных А.А., Алферова Е.Н., Токмачев Р.Е.* Изучение взаимосвязи краткосрочной вариабельности АД с массой тела у больных артериальной гипертензией // Научный альманах. 2015. № 3 (5). С. 139–144.
8. *Mendis S.* et al. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, 2011.
9. *Измайлова О.В., Калинина А.В., Еганян Р.А.* Алиментарно-зависимые факторы риска артериальной гипертонии и технологии их коррекции // Профилактическая медицина. 2011. № 1. С. 19–28.
10. *Stamler J.* The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications // The American journal of clinical nutrition. 1997. Т. 65. № 2. С. 626 S-642 S.

Изучение приверженности лечению пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике

А. Н. Коробейникова*, [1]
С. В. Мальчикова**, *доктор медицинских наук, профессор*

**** КОГБУЗ КГБ № 2,** Киров*
***** ГБОУ ВПО КГМА МЗ РФ,** Киров*

Резюме. Выявлено, что приверженность лечению у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) зависит от гендерной принадлежности и возраста, но не зависит от формы ФП и выбранной антитромботической терапии. Общая черта всех пациентов – это неудовлетворительная приверженность лечению, что негативно отражается на результатах лечения.
Ключевые слова: приверженность лечению, амбулаторные пациенты, фибрилляция предсердий, опросник Мориски–Грина, варфарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, низкий комплайенс.

Abstract. It was found out that adherence to treatment in patients with atrial fibrillation depends on gender and age, but it does not depend on the form of AF and antithrombotic therapy . A common feature of all patients - is poor adherence to treatment, which negatively affects the outcome of treatment.
Keywords: adherence to treatment, out-patients, atrial fibrillation, Morisky–Green's questionnaire, warfarin, acetylsalicylic acid, clopidogrel, low compliance.

Сегодня фибрилляция предсердий (ФП) может считаться самым частым хроническим нарушением ритма, встречающимся в практике клинициста. Распространенность ФП увеличивается в 2 раза с каждым десятилетием жизни и составляет 0,5% среди людей 50–59 лет и до 9% у 80–89-летних; исследования также показывают, что преваленс ФП выше среди мужчин примерно в 1,5 раза [1]. По данным отечественных исследователей распространенность ФП в российской популяции у мужчин составляет 2,8, а у женщин — 3,6 на 1000 [2]. ФП связана с ростом смертности у больных артериальной гипертензией (АГ), частоты острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности, снижением уровня качества жизни, уменьшением толерантности к физической нагрузке и дисфункцией левого желудочка [3]. Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений, пациентам с ФП показана антитромботическая терапия, эффективность которой определяется приверженностью пациента назначенному лечению.

Именно поэтому проблема приверженности лечению этих пациентов играет особую роль; по данным ВОЗ, это самая актуальная проблема здравоохранения и общества, так как низкая приверженность влечет за собой снижение терапевтического эффекта от лечения, ведет к возникновению осложнений заболевания, к снижению качества жизни, росту затрат на лечение [4]. Известно, что приверженность любой терапии по поводу любого заболевания не более 50% [5], в некоторых работах, посвященных изучению приверженности, ее уровень варьируется в пределах от 43% до 78% [6–8]. Установлено, что одной из ведущих причин отсутствия контроля артериального давления у пациентов с АГ является низкая приверженность лечению [9, 10]. Проводившиеся исследования показали, что одним из главных факторов отказа от лечения является малосимптомное течение заболевания. Более 30% пациентов отказываются от лечения в течение 1 года после перенесенного тяжелого сердечно-сосудистого события. Недостаточная приверженность терапии редко обусловлена объективными причинами, но ведет к трехкратному росту развития сердечно-сосудистых осложнений [8]. Факторы, которые повышают приверженность лечению, следующие: установление доверительных отношений между врачом и пациентом, продолжительность их беседы, заинтересованность врача в получении согласия на лечение, осознание пациентом серьезности своего заболевания и возможности его контроля с помощью лечения, включение медикаментозной терапии в стиль жизни, поддержка со стороны членов семьи [11].

Для изучения степени приверженности терапии предложено несколько подходов — от разнообразных шкал, заполняемых врачом и пациентом, подсчета принятых таблеток до определения концентрации лекарственного средства в крови. Приведенные данные отражают необходимость комплексного изучения проблемы приверженности больных с ФП. Все вышеизложенное и явилось основанием для проведения данного исследования.

Целью настоящей работы было изучить приверженность лечению среди пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 33 пациента с ФП в возрасте от 54 лет до 91 года, из которых 12 мужчин и 21 женщина. Критерием включения в исследование стал анамнез фибрилляции предсердий. Критериями исключения стали: наличие психического заболевания, злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами, беременность и лактация.

Протокол исследования включал три визита пациента. На первом визите уточнялись анамнестические данные, в частности — перенесенные и сопутствующие заболевания, наличие факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, производился подсчет баллов по шкале оценки риска тромбоэмболических осложнений CHADS2-VASc и шкале для оценки риска кровотечения HAS-BLED. После выбора тактики лечения, в том числе антитромботической терапии, с пациентами проводилась беседа о положительных и отрицательных сторонах определенного лечения и подписывалось информированное согласие на лечение. Для анализа приверженности лечению использовался универсальный валидизированный тест

[1] Контактная информация: anna_best2004@mail.ru

Таблица 1

Демографические показатели пациентов, включенных в проспективное исследование (n = 33)

Показатель	Мужчины			Женщины			Средний возраст в группе
	Абс.	%	Средний возраст	Абс.	%	Средний возраст	
Группа А	5	27,8	70,0 ± 14,9	13	72,2	79,5 ± 7,8	76,9 ± 10,7
Группа В	7	46,7	68,3 ± 10,4	8	53,3	68,3 ± 7,9*	68,3 ± 8,8*

*Примечание. % указаны от числа пациентов в группе; n — общее число больных; M ± σ — среднее значение ± стандартное отклонение; * статистически значимая разница между группами.*

Мориски–Грина [12]. Второй и третий визит — через 6 и 12 месяцев соответственно, предусматривали повторное заполнение опросника. Также ежемесячно производились телефонные звонки пациентам для контроля за приемом препаратов.

После оценки по шкале CHADS2-VASc всем пациентам была показана антикоагулянтная терапия. Однако 18 больным, которые после разъяснительной беседы о правилах приема варфарина отказались его принимать (невозможность контроля, страх осложнений, нежелание приема препарата ввиду индивидуальных особенностей пациента), была назначена ацетилсалициловая кислота (АСК), эти пациенты составили группу А (без антикоагулянтов). При отсутствии высокого риска кровотечения по шкале HAS-BLED к терапии пациентов группы А добавлялся клопидогрел. В группу В было включено 15 пациентов, которые в качестве антикоагулянтной терапии принимали варфарин.

Все пациенты из группы А (n = 18) до включения в исследование принимали данный антитромботический препарат для профилактики тромбоэмболических осложнений. В группе В (n = 15) 7 пациентов принимали варфарин и 8 пациентов принимали ацетилсалициловую кислоту до включения в исследование. Таким образом, 8 пациентов были переведены на антикоагулянтную терапию. Двойная антитромбоцитарная терапия до включения в исследование у пациентов не использовалась, новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) также пациенты не получали.

Для оценки приверженности пациента к лечению использовался опросник Мориски–Грина и подсчет принятых таблеток в % от количества назначенного препарата. Приемлемой считается приверженность при приеме не менее 80% [13]. Тест Мориски–Грина [12] является валидированным опросником, содержащим 4 вопроса, позволяющих оценить регулярность приема медикаментов, правильность выполнения назначений врача и позволяющих дать количественную оценку приверженности лечению. Пациенты отвечают на вопросы «да» (1 балл) или «нет» (0 баллов). Чем точнее пациент выполняет назначения, тем меньше количество баллов. Тест также дает представление о причинах низкой приверженности больных лечению. Простота и универсальность теста способствуют его применению в различных областях медицины [12–15]. Комплаентными считались больные, ответившие на нижеследующие вопросы «нет» более 3 раз (набравшие 0–1 балл).

Математическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.1, StatSoft Inc. Описание параметров проводилось с помощью подсчета средних величин и стандартного отклонения (M ± σ). Различия оценивали с помощью двухстороннего критерия и считали их статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки количественных параметров использовался U-критерий Манна–Уитни, для сравнения качественных параметров — критерий χ^2.

Результаты исследования

Демографические показатели пациентов представлены в табл. 1.

В группе А было 5 мужчин и 13 женщин, в группе В — 7 и 8 соответственно. Средний возраст пациентов в группе А составил 76,9 ± 10,7 года, в группе В — 68,3 ± 8,8 года, то есть пациенты, принимавшие АСК, оказались достоверно старше пациентов, принимавших варфарин (p = 0,01), а женщины из группы А достоверно старше пациенток из группы В (p = 0,005).

Таблица 2

Результаты ответов пациентов на вопросы теста Мориски–Грина

Вопрос	Да	Нет
Забывали ли Вы когда-нибудь принять препарат?	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарств?	16 (48,5%)	17 (51,5%)
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	9 (27,3%)	24 (72,7%)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препарата, пропускаете ли Вы следующий прием?	6 (18,2%)	27 (81,8%)

Таблица 3

Сравнение данных пациентов, приверженных и не приверженных лекарственной терапии, по основным клиническим характеристикам

Показатель	Приверженные терапии (n = 16)	Неприверженные терапии (n = 17)	p
Пол, м/ж (%)	М — 5 (31,3%) Ж —11 (68,7%)	М — 7 (41,2%) Ж — 10 (58,8%)	Н/д
Возраст, M + m	76,4 ± 8,2	69,7 ± 11,9	Н/д
Постоянная форма ФП	5 (31,2%)	8 (47,1%)	Н/д

Примечание. p — статистически значимая разница в результатах; н/д — не достоверно.

Соотношение больных с разными формами ФП представлено на рис.

По форме ФП группы соотносимы, достоверной разницы между пациентами, принимавшими АСК или варфарин, не выявлено.

Средний балл всех пациентов по шкале CHADS2-VASc составил 4,2, по шкале HAS-BLED 2,5. Средний балл по шкале CHADS2-VASc в группе А составил 4,6 балла, в группе В — 3,9 балла. Средний балл по шкале HAS-BLED в группе пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, составил 2,5 балла, в группе, принимающей варфарин, 2,4 балла. Достоверной разницы в полученных результатах не выявлено (p = 0,11 и p = 0,7 соответственно).

По данным валидизированного теста Мориски–Грина приверженными лечению (0 баллов) были только 10 (30,3%) из 33 опрошенных пациентов, недостаточно приверженными (1 балл) — 6 (18,2%) опрошенных, не привержены лечению (2 и более) — 17 (51,5%). Средний балл по 4-балльной шкале составил 1,6 ± 1,1, что свидетельствует о низкой приверженности лечению. Ответы на вопросы анкеты Мориски–Грина представлены в табл. 2.

Наиболее часто пациенты отмечали, что забывали принимать препараты и относились невнимательно к часам их приема. Дальнейший анализ провели в зависимости от приверженно-

Таблица 4

Результаты теста Мориски–Грина при сравнении групп в зависимости от возраста

	Средний возраст (45–59 лет), n = 5		Пожилой возраст (60–74 года), n = 14		Старческий возраст (75 лет и более), n = 14		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Н/д
Забывали принимать лекарство	4	80,0	6	42,9	7	50,0	Н/д
Невнимательность по отношению к времени приема препарата	4	80,0	4	28,6	8	57,1	Н/д
Пропуск приема лекарства при хорошем самочувствии	3	60,0	3	21,4	3	21,4	Н/д
Пропуск приема лекарства при плохом самочувствии	2	40,0	2	14,3	2	14,3	Н/д
Средний балл	2,6 ± 0,9		1,07 ± 1,3*		1,42 ± 1,02*		

Примечание. Разделение по возрастам проводилось согласно классификации ВОЗ (Международный семинар ВОЗ по проблемам геронтологии, 1963 г.).
** Различия с группой 45–59 лет статистически значимы.*

Таблица 5

Динамика значений теста Мориски–Грина в течение года

	Группа А (n = 18)			Группа В (n = 15)		
	Исх.	6 мес	12 мес	Исх.	6 мес	12 мес
Забывали принимать лекарство	61,1	66,7	66,6	40	40	40
Невнимательность по отношению к времени приема препарата	50	44,4	38,9	46,7	46,7	46,7
Пропуск приема лекарства при хорошем самочувствии	22,2	27,8	22,2	33,3	33,3	33,3
Пропуск приема лекарства при плохом самочувствии	27,8	33,3	33,3	6,7	6,7	6,7

Примечание. Данные представлены в % от числа пациентов в группе.

сти: неприверженными лечению считали пациентов, набравших 3 или 4 балла, приверженными лечению — 2 и < баллов.

Пациенты, приверженные и не приверженные лекарственной терапии, были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям. Результаты анализа представлены в табл. 3.

Сравнивая гендерные различия в комплаентности, выявлено, что мужчины более склонны забывать прием лекарства или пропускать прием препарата при изменении самочувствия ($p < 0,05$), то есть женщины более привержены лечению по сравнению с мужчинами. Средний балл для мужчин составил 1,8 ± 1,5, для женщин 1,2 ± 1,0.

При анализе приверженности лечению, учитывая форму ФП, статистически значимой разницы в результатах не выявлено. Их средний балл по шкале составил 1,8 ± 1,1 и 1,2 ± 1,1 соответственно для групп с перманентной и непостоянными формами ФП ($p = 0,1$).

В табл. 4 представлены результаты о возрастных особенностях приверженности к лечению.

Средний балл в группе среднего возраста составил 2,6 ± 0,9, в группе пожилого возраста 1,1 ± 1,3, в группе старческого возраста 1,4 ± 1,0 балл. Таким образом, пациенты среднего возраста менее привержены лечению, чем пациенты пожилого ($p = 0,03$) и старческого возраста ($p = 0,04$).

После определения тактики антитромботической терапии оценка по тесту Мориски–Грина проводилась трижды. Ниже представлены результаты при сравнении двух групп пациентов, получавших различные препараты для профилактики тромбообразования.

По результатам мы видим, что в группе А снизилось количество пациентов, которые невнимательно относились к часам приема препаратов; незначительно возросло число больных, которые забывают принять лекарство или отменяют препарат при плохом самочувствии, но результаты недостоверны ($p > 0,05$). Таким образом, сохраняются закономерности, выявленные при первичном тестировании: пациенты, принимавшие АСК, чаще забывали принимать препарат и более склонны к пропуску приема препарата при плохом или хорошем самочувствии, но различия недостоверны ($p > 0,05$), то есть в течение года приверженность лечению осталась неизменна. Средний балл менялся незначительно: в группе А от 1,61 в первую явку до 1,67 во вторую и третью явку.

Группа пациентов, принимавших варфарин, примечательна стабильностью в результатах тестирования: в течение года общее число пациентов, каким-то образом нарушавших правила приема препаратов, не изменилось. Средний балл в группе В не менялся — 1,27. К сожалению, даже дополнительные телефонные звонки не позволили повлиять на изучаемые параметры комплаентности. Несмотря на это, при оценке приверженности по количеству принятых таблеток оказалось, что в группе А доля принятых таблеток от должного составила 71,2 ± 6,7, а в группе В — 96,3 ± 3,0. Это нашло отражение и в эффективности терапии. Так, средний показатель МНО за исследуемый период в группе В составил 2,3 ± 0,5; все больные достигли целевого МНО, доля значений МНО в терапевтическом диапазоне — 66,8%.

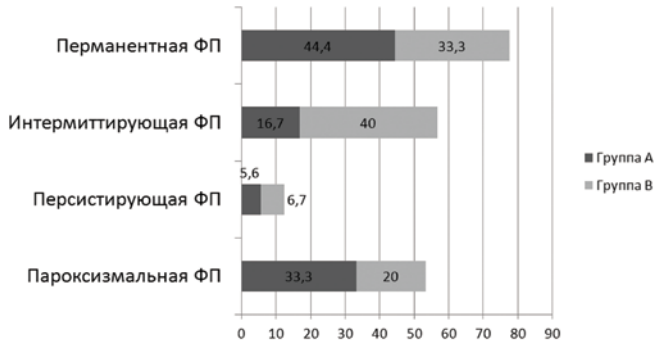
Обсуждение

По результатам исследования оказалось, что лишь 30,3% пациентов являются приверженными лечению. Эти данные сходятся с результатами, полученными М.А. Качковским [16]; среди пациентов с ФП 63,6% не принимают препараты регулярно.

Также установлено, что женщины более привержены к лечению, а мужчины более склонны забывать прием лекарства или пропускать прием препарата при изменении самочувствия ($p < 0,05$). Средний балл по опроснику Мориски–Грина для мужчин составил 1,8 ± 1,5, для женщин 1,2 ± 1,0. Подобные данные получены М.А. Качковским [16]. В его исследовании было установлено, что женщины более ответственны при лечении: 44,3% женщин и 25% мужчин регулярно принимали препараты; в группе приверженных лечению пациентов женщины преобладали (72,1%). Женщины с ФП демонстрируют большую приверженность лечению, они более склонны доверять врачу, соблюдать медицинские рекомендации (высокая приверженность лечению у 46,9% женщин и 21,6% мужчин) и по данным И.О. Чумаковой [17].

Более привержены лечению пациенты старшего возраста. Так, средний балл в группе среднего возраста составил 2,6 ± 0,9, в группе пожилого возраста 1,1 ± 1,3, в группе старческого возраста 1,4 ± 1,0 балл. Таким образом, пациенты среднего возраста менее привержены лечению, чем пациенты пожилого ($p = 0,03$) и старческого возраста ($p = 0,04$).

Сравнивая приверженность лечению среди пациентов с разными формами ФП, статистически значимой разницы в результатах не выявлено. Их средний балл по шкале соста-



Примечание. Данные в % представлены от количества пациентов в группах.

Рис. **Соотношение форм ФП в группах пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту (группа А) и варфарин (группа В)**

вил 1,8 ± 1,1 и 1,2 ± 1,1 соответственно для групп с перманентной и непостоянными формами ФП (p = 0,1) По данным А.В.Муромкиной [18], в группе пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП высокая приверженность лечению отмечена у 25,9% больных, при постоянной форме — у 51,9%. 47,0% человек с пароксизмальной и 28,9% с постоянной формой аритмии демонстрировали низкую приверженность терапии. В исследовании Ю.П.Скирденко [19], к котором приверженность лечению оценивалась с помощью авторского опросника Н.А.Николаева, не было выявлено различий в комплаентности пациентов между группами пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой ФП.

Также достоверной разницы не выявлено в приверженности лечению пациентов, принимающих различные препараты для профилактики тромбоэмболических осложнений. Средний балл по 4-балльной шкале в группе А составил 1,6 ± 1,1, в группе В — 1,3 ± 1,1.

При оценке приверженности по количеству принятых таблеток оказалось, что в группе А доля принятых таблеток от должного составила 71,2 ± 6,7, а в группе В — 96,3 ± 3,0. Мало того, что группа А получает неоптимальную при ФП, но не требующую контроля МНО антитромботическую терапию, приверженность остается неудовлетворительной. В группе В за счет соответствующего количество принятых таблеток антикоагулянтная терапия была эффективна у большинства пациентов.

Стратегией повышения приверженности лечению пациентов с ФП может стать повышение доверия к врачу, осведомленность пациента о своем заболевании и возможных осложнениях и его заинтересованность в улучшении качества и продолжительности жизни. Интересен в этом плане опыт проведения Школы пациента с фибрилляцией предсердий [20]. После проведения цикла занятий средний балл информированности пациента о своем заболевании вырос с 4,2 ± 0,5 до 8,0 ± 0,3 балла (максимально 10 баллов), а количество пациентов с высоким уровнем информированности выросло с 7,5% до 45% (p < 0,05). Обучение пациентов с ФП не имеет широкого распространения в практике в сравнении с другими терапевтическими заболеваниями (бронхиальная астма, гипертоническая болезнь), но в связи с низким уровнем знаний пациентов может стать одним из путей решения проблемы недостаточной приверженности лечению.

Заключение

Таким образом, по результатам обследования выявлено, что приверженность лечению у пациентов с ФП зависит от гендерной принадлежности и возраста, но не зависит от формы ФП и выбранной антитромботической терапии. Но в целом приверженность лечению остается неудовлетворительно низкой, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Дополнительный контроль по телефону за приемом лекарственных препаратов значимо не влияет на приверженность терапии. Возможно, более широкое распространение НПОАК позволит повысить эффективность антикоагулянтной терапии за счет комплаентных больных из группы АСК и пациентов с недостаточным эффектом от варфарина. ■

Литература

1. *Tsang T., Petty M., Barnes M.* The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester Minnesota // J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 42: 93–100.
2. *Сердечная Е. В.* Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения. Дис. ... д.м.н. 1998. 256 с.
3. *Bruggenjurgen B., Rossnagel K., Roll S.* The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin acute stroke study // Value Health. 2007; 10: 137–143.
4. *Geest S. De, Sabate E.* Adherence to long-term therapies: evidence for action // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2003; 2 (4): 323–330.
5. *Марцевич С. Ю.* Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 5: 72–77.
6. *Osterberg L., Blaschke T.* Adherence to medication // N. Engl. J. Med. 2005; 353 (5): 487–497.
7. *Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.* A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin. Ther. 2001; 23. (8): 1296–1310.
8. *Пучиньян Н. Ф., Довгалевский Я. П., Долотовская П. В.* Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно- сосудистых осложнений в течение года после госпитализации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (5): 567–573.
9. *Burt V. L., Whelton P., Roccella E.J., Brown C., Cutler J.A., Higgins M., Horan M.J., Labarthe D.* Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991 // Hypertension. 1995; 25 (3): 305–313.
10. *Hershey C., Morton B.G., Davis J.B., Reichgott M.J.* Patient compliance with antihypertensive medication // Am. J. Public Health. 1980; 70 (10): 1081–1090.
11. *Семенова О. Н., Наумова Е. А.* Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (3): 507–511.
12. *Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M.* Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence // Med Care. 1986; 24: 67–74.
13. *Ho P. M., Bryson C. L., Rumsfeld J. S.* Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes // Circulation. 2009; 119 (23): 3028–3035.
14. *Berni A., Ciani E., Cecioni I.* et al. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index // Eur. J. Intern. Med. 2011; 22 (l): 93–98.
15. *Muntner P., Mann D. M., Woodward M.* et al. Predictors of low clopidogrel adherence following percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. 2011; 108 (6): 822–827.
16. *Качковский М. А., Симерзин В. В., Краснослободская О. В.* и др. Приверженность к лечению больных с фибрилляцией предсердий в условиях амбулаторно-поликлинической практики // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010; 1 (6).12: 1606–1609.
17. *Чумакова И. О.* Социально-демографические факторы формирования отношения к болезни и качества жизни больных с фибрилляцией предсердий // Медицинская психология в России. 2012; 2 (13): 23–28.
18. *Муромкина А. В.* Эффективность лечения и качество жизни больных с фибрилляцией предсердий. Автореф. дис. ... к.м.н. Иваново, 2007. 23 с.
19. *Скирденко Ю. П., Шустов А. В., Жеребилов В. В., Николаев Н. А.* Приверженность к лечению у больных с фибрилляцией предсердий // Международный журнал экспериментального образования. 2016; 4–3: 510–510.
20. *Муромкина А. В., Интякова Ю. В., Назарова О. А.* Методика и эффективность обучения в «школе для пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. 2008; 52: 37–40.

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани:

взгляд с позиций персонифицированной медицины

Ю. С. Цикунова
Е. А. Лялюкова[1], *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, *Омск*

Резюме. Выявлена взаимосвязь полиморфизма гена растворимого рецептора лептина гена (Arg223Gln)G/G с развитием недостаточности питания при дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Исследование полиморфных маркеров генов липидного обмена в комплексе с индивидуальными особенностями гормонального статуса может быть использовано для разработки персонализированных подходов к реабилитации пациентов с ДСТ.
Ключевые слова: недостаточность питания, дисплазия соединительной ткани, лептин, растворимые рецепторы к лептину.

Abstract. The correlation of gene polymorphism of soluble leptine receptor of (Arg223Gln)G/G gene and development of nutritional insufficiency in connective tissue dysplasia (CTD) was revealed. Study of polymorph markers of lipid metabolism along with individual features of hormone state can be used for development of personalized approaches to rehabilitation of patients with CTD.
Keywords: nutritional insufficiency, connective tissue dysplasia, leptine, soluble leptine receptors.

Согласно современным представлениям, реализация принципов персонализированной медицины осуществляется на основе использования геномных данных, позволяющих прогнозировать вероятность развития патологического состояния задолго до его возникновения [1]. Несмотря на высокую частоту и выраженность нарушений трофологического статуса у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), недостаточность питания остается малоизученным синдромом [2, 3]. В последние годы большое внимание исследователей уделяется роли адипокинов — гормонов, секретируемых жировой тканью, дисбаланс которых может приводить к метаболическим нарушениям. Лептин и его растворимые рецепторы, адипонектин, резистин являются ключевыми медиаторами, регулирующими энергетический баланс в организме. Очевидно, что уровень секреции этих пептидов и их рецепторов регулируется связанными с ними генами [4].

Цель исследования: изучить уровень пептидов, регулирующих энергетический гомеостаз (лептина, растворимых рецепторов к лептину, адипонектина, резистина) и полиморфизм генов, ассоциированных с жировой массой FTO (A+23525T), рецептора лептина LEPR (Arg223Gln) у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

В исследование методом «поперечного среза» включено 94 пациента (50% мужчин, 50% женщин) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст 30,5 ± 0,8 года). I группа — 34 пациента с ДСТ и признаками недостаточности питания, II группа — 30 пациентов с ДСТ без недостаточности питания. Группа контроля — 30 пациентов без ДСТ, сопоставимые по полу и возрасту. Диагноз генетически детерминированных (несиндромных) форм ДСТ выставлялся согласно Национальным рекомендациям [5]. Оценка трофологического статуса осуществлялась на основании показателей, входящих в «шкалу пищевого статуса организма» [6]. Исследование гормонов проводили иммуноферментным анализом: лептин — ELISA «DBC», Канада; рецепторы к лептину — ELISA «BioVendor», Чехия; резистин — ELISA «Mediagnost», Германия; адипонектин — ELISA «Mediagnost», Германия; мутации генов — с использованием аллель-специфической полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов реакции НПФ «Литех», Россия. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0.

Таблица 1

Показатели трофологического статуса пациентов с дисплазией соединительной ткани

Показатель	I группа	II группа	Контрольная группа	P
	M ± m			
Рост, см	169,5 ± 0,96	172,0 ± 0,70	166,5 ± 1,97	> 0,05
Масса тела, кг	48,5 ± 0,74	65,0 ± 1,04	59,0 ± 2,08	< 0,016
ИМТ, кг/м^2	17,76 ± 0,16	22,5 ± 0,21	22,85 ± 0,28	< 0,017
ОМП, см	23,0 ± 0,31	24,0 ± 0,50	24,5 ± 0,35	> 0,05
КЖСТ, мм	7,8 ± 0,06	10,6 ± 0,04	10,65 ± 0,12	< 0,012
Общий белок, г/л	58,0 ± 0,49	60,5 ± 0,57	65,0 ± 0,47	> 0,05
Альбумин, г/л	34,0 ± 0,23	33,5 ± 0,49	33,5 ± 0,49	> 0,05
Лимфоциты, %	14,0 ± 0,88	27,0 ± 0,77	25,5 ± 0,69	< 0,005

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; ОМП — окружность плеча; КЖСТ — толщина кожно-жировой складки над трицепсом.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование показало, у 53,13% пациентов регистрировались признаки недостаточности питания. Пациенты с ДСТ и недостаточностью питания (I группа) имели меньшие показатели массы тела, индекса массы тела (ИМТ), толщины кожно-жировой складки над трицепсом, уровень лимфоцитов (табл. 1).

У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания выявлены существенные изменения медиаторов жировой ткани в сыворотке крови (табл. 2). Уровень адипонектина, рецепторов к лептину у пациентов с ДСТ и низкой массой тела был выше,

[1] Контактная информация: Lyalykova@ rambler.ru

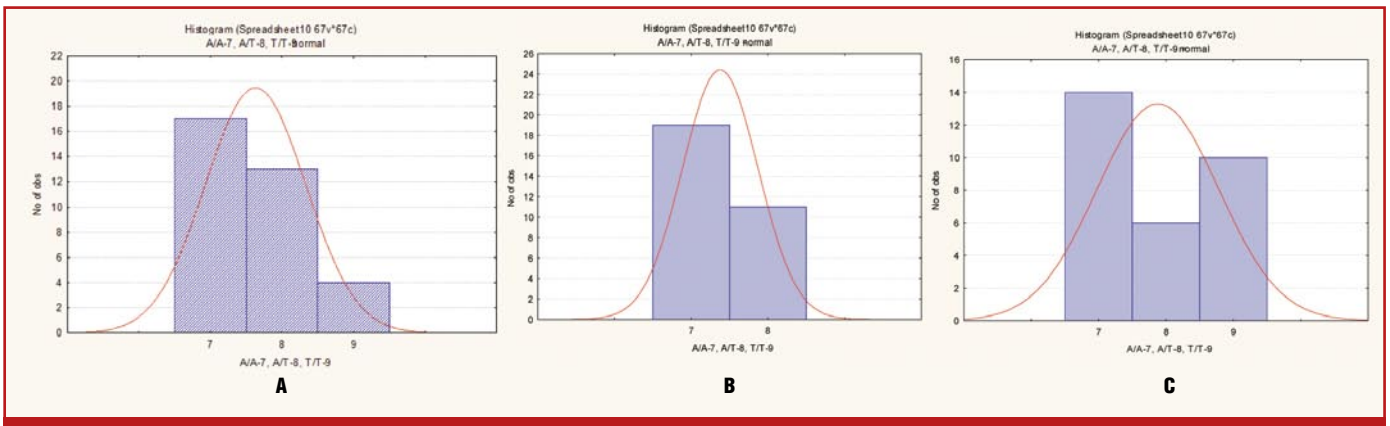


Рис. **Распределение пациентов по генотипам полиморфизма гена FTO в I группе**

Таблица 2

Показатели адипокинов у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Показатель	I группа	II группа	Контрольная группа	P
Лептин, нг/мл	0,5115 ± 0,167170	0,8789 ± 0,150066	2,2480 ± 0,202572	< 0,01
Рецепторы к лептину, нг/мл	7,3485 ± 0,453152	6,2455 ± 0,556309	5,9090 ± 0,353603	< 0,02
Резистин, нг/мл	4,5780 ± 0,240467	7,6454 ± 0,602173	5,5020 ± 0,342466	> 0,05
Адипонектин, нг/мл	13,3870 ± 0,452455	9,5373 ± 0,457342	10,5930 ± 0,529989	< 0,01

Таблица 3

Частота мутаций рецептора лептина LEPR в исследуемых группах

Показатели	I группа, n (%)	II группа, n (%)	Все пациенты с ДСТ, n (%)	Контрольная группа, n (%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/A	14 (41,18 %)**	3 (10,0 %)	17 (26,56%)	12 (40,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) A/G	12 (35,29 %)**	20 (66,67 %)	32 (%50,0)*	18 (60,0%)
Мутации LEPR (Arg223Gln) G/G	8 (23,5 3%)	7 (23,33 %)	15 (23,44%)**	0

*Примечание. * Различия статистически значимы с группой контроля; ** различия статистически значимы со II группой.*

чем у пациентов с ДСТ без недостаточности питания и группы контроля, а концентрация резистина и лептина — ниже. Различия со II группой и группой контроля статистически значимы.

Распределение пациентов по генотипам FTO в I группе было следующим: AA-генотип — 17 (17,39%) пациентов, AT-генотип — 13 (38,24%) пациентов, TT-генотип — 4 (11,76%) пациента (рис., A). Во II группе: AA-генотип — 19 (63,33%) пациентов, TT-генотип — 11 (36,67%) пациентов, AT-генотип не встречался (рис., B). Контрольная группа: AA-генотип — 14 (46,67%) пациентов, AT-генотип — 6 (20,0%) пациентов, AA-генотип — 10 (33,33%) пациента (рис., C).

Исследование показало, что доминирующим вариантом наследования как у пациентов с ДСТ (с недостаточностью питания и без недостаточности питания), так и в группе контроля был AA-генотип (50,00%, 63,33%, 46,67% соответственно, $p > 0,05$), что близко к популяционным показателям — 56,2% [7].

Мутации гена рецептора LEPR (Arg223Gln)G/G имели место у 23,44% пациентов с ДСТ ($p < 0,05$) и в группе контроля не встречались (табл. 3).

Пациенты с генотипом LEPR G/G весили на 16,5 ± 0,3 кг меньше ($p < 0,0001$), чем носители генотипа A/G (II группа), и на 10,5 ± 1,3 кг меньше пациентов с AA-генотипом ($p < 0,0001$).

Заключение

Исследование показало, что у пациентов с ДСТ имеет место выраженный дисбаланс ключевых медиаторов, регулирующих энергетический гомеостаз (лептина, рецепторов к лептину, резистина, адипонектина). У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания уровень резистина и лептина ниже, а уровень рецепторов к лептину и адипонектина выше, чем у пациентов с ДСТ без признаков недостаточности питания и пациентов без ДСТ.

Выявлена взаимосвязь полиморфизма гена растворимого рецептора лептина гена (Arg223 Gln)G/G с развитием недостаточности питания при ДСТ.

Исследование полиморфных маркеров генов липидного обмена в комплексе с индивидуальными особенностями гормонального статуса может быть использовано для разработки персонализированных подходов к реабилитации пациентов с ДСТ. Своевременная диагностика метаболических нарушений и их коррекция создаст условия для снижения риска сопутствующих недостаточности питания заболеваний. ■

Выполнено в рамках гранта Российского гуманитарного научного фонда «Распространенность и предикторы формирования недостаточности питания у лиц молодого возраста» 2015–2016 г., № 15-06-10552

Литература

1. *Дедов И. И.* и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник РАМН. 2012. № 12. С. 4–12.
2. *Лялюкова Е. А.* Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2014. № 2. С. 47–50.
3. *Лялюкова Е.А.* и др. Симпатический гипертонус и постпрандиальная абдоминальная гемодинамика у пациентов молодого возраста с трофологической недостаточностью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 1. С 11–15.
4. *Rudkowska I., Pérusse L.* Individualized weight management: what can be learned from nutrigenomics and nutrigenetics? // Abstract Send to Prog Mol Biol Transl Sci. 2012; 108: 347–382.
5. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 76 с.
6. Письмо Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 14–3/10/1–2819 Методические рекомендации «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья» (вместе с «Методическими рекомендациями «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья», утв. Минздравсоцразвитием России 23.04.2012).
7. HuGENet and HuGE Navigator. April 4 th, 2008. http://beckerinfo.net/bioinformatics/hugenet-and-huge-navigator/.

Таблица

Сравнительная характеристика препаратов, улучшающих симптомы стабильной ишемической болезни сердца (антиангинальных средств) у пациентов без хронической сердечной недостаточности, по гемодинамическим эффектам*

Препарат	Гемодинамические эффекты	Назначение антиангинального препарата в соответствии с критерием эффективности
Бета-адреноблокаторы: бисопросол, метопролол, бетаксолол, небиволол	Снижают ЧСС, АД, сократительную способность миокарда	Препараты 1-й линии. Избегать назначения БАБ при вазоспастической стенокардии
Блокаторы кальциевых каналов: дигидропиридин II–III поколений (амлодипин), недигидропиридины II поколения (верапамил и дилтиазем пролонгированного действия)	Дигидропиридины: снижают АД, уменьшают пред- и постнагрузку на сердце. Недигидропиридины: снижают ЧСС, АД, сократительную функцию миокарда	Препараты 1-й линии, в том числе при вазоспастической стенокардии
Нитраты пролонгированного действия	Возможно повышение ЧСС — на 3 уд./мин; САД на 3–6 мм рт. ст.; уменьшают пред- и постнагрузку на сердце	Препараты 1-й линии при вазоспастической стенокардии. Препараты 2-й линии, когда БАБ или БКК противопоказаны, вызывают НПР или не в состоянии контролировать симптомы ИБС
Активатор калиевых каналов (никорандил)	Снижает САД на 10%; сбалансированно уменьшает пред- и постнагрузку	Препарат 2-й линии, когда БАБ или БКК противопоказаны, вызывают НПР или не в состоянии контролировать симптомы ИБС
Ингибитор If-каналов (ивабрадин)	Снижает ЧСС в покое и при нагрузке	Препарат 2-й линии, при наличии синусового ритма с ЧСС ≥ 70 уд./мин и противопоказаниями к БАБ или на фоне БАБ. Возможно комплексное назначение с дигидропиридинами, нитратами, цитопротекторами при сохраняющейся стенокардиии
Миокардиальные цитопротекторы: триметазидин МВ, ранолазин	Не оказывают влияние на гемодинамические показатели	Стартовая терапия комбинации триметазидина с антиангинальными препаратами 1-й линии у больных с высоким риском ССО (с ИМ в анамнезе, стенокардия III–IV ФК, ИБС в сочетании с СД и ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка). Препарат 2-й линии в дополнение к БАБ или БКК, когда антиангинальные препараты не в состоянии контролировать симптомы ИБС, противопоказаны или вызывают НПР. Лечение проводить неопределенно долго, начиная с ранних этапов ИБС

** Т. Е. Морозова, О. А. Вартанова, И. Ю. Юдина. Стратегия выбора фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца // Лечащий Врач. 2017. № 2.*

Таблица

Разделы классификации функциональных нарушений органов пищеварения, сопровождающихся запорами, в рамках Римских критериев III и IV*

Римские критерии IV (2016)	Римские критерии III (2006)
C. Расстройства кишечника (у взрослых) C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) • Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-З) • Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) • Синдром раздраженного кишечника смешанный (СРК-С) • Синдром раздраженного кишечника недифференцированный (СРК-Н) C2. Функциональный запор C4. Функциональный метеоризм C5. Неспецифические функциональные расстройства C6. Запор, индуцируемый опиоидами	C. Функциональные расстройства кишечника (у взрослых) C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) • Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-З) • Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) • Синдром раздраженного кишечника смешанный (СРК-С) • Синдром раздраженного кишечника недифференцированный (СРК-Н) C2. Функциональный метеоризм C3. Функциональный запор C5. Неспецифические функциональные расстройства
G. Детские функциональные гастроинтестинальные расстройства: новорожденные/грудные дети G6. Младенческая дисшезия G7. Функциональный запор	G. Функциональные расстройства: новорожденные и дети младшего возраста (дети до 4 лет) • G6. Младенческая затрудненная дефекация (дисшезия) • G7. Функциональный запор
H. Детские функциональные гастроинтестинальные расстройства: дети/подростки H2. Функциональные абдоминальные боли • H2b. Синдром раздраженного кишечника H3. Функциональные расстройства дефекации • H3a. Функциональный запор • H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)	H. Функциональные расстройства: дети и подростки (от 4 до 18 лет) H2. Функциональные гастроинтестинальные расстройства с абдоминальной болью • H2b. Синдром раздраженного кишечника H3. Запор и недержание (кала) • H3a. Функциональный запор • H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)

С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров. Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV) // Лечащий Врач. 2017. № 2.

Таблица

Диагностические критерии заболеваний и состояний, связанных с запорами функционального происхождения, в соответствии с Римскими критериями IV (2016)*

G6. Диагностические критерии младенческой дисшезии

Должны включать следующие симптомы у детей младше 9 месяцев жизни:
1. По крайней мере 10 минут натуживания и плача перед выходом мягкого стула
2. Нет других медицинских проблем

G7. Диагностические критерии функционального запора

Должны включать по крайней мере 2 симптома, наблюдающиеся в течение 1 месяца у детей в возрасте до 4 месяцев:
1) 2 и менее дефекаций в неделю;
2) эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике;
3) эпизоды болезненных или затрудненных дефекаций;
4) эпизоды стула большого диаметра;
5) наличие крупных масс кала в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам.

Могут быть использованы следующие дополнительные критерии:
6) по крайней мере 1 эпизод в неделю недержания стула у ребенка, обученного туалетным навыкам;
7) эпизоды стула большого диаметра, который может вызвать закупорку туалетного стока

H2b. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника

Должны включать все из перечисленных ниже:
1. Боли в животе по крайней мере 4 дня в месяц в сочетании с одним из следующих признаков:
a) задержка дефекации;
b) изменение частоты стула;
c) изменение формы стула*.
2. У детей с запорами боли не проходят с разрешением запора (детям, у которых боли проходят после стула, следует ставить диагноз функционального запора, но не СРК).
3. После подробного обследования симптомы не могут быть объяснены другими медицинскими причинами.

Критерии в полной мере наблюдаются по крайней мере в течение двух месяцев до установления диагноза

*Примечание. * Форма 1–2 по Бристольской шкале форм кала для запора.*

H3a. Диагностические критерии функционального запора

Должны включать два или более признака из списка, наблюдающихся по крайней мере 1 раз в неделю как минимум в течение 1 месяца при недостаточности критериев для диагностирования СРК:
1) 2 или менее дефекации у ребенка в возрасте старше 4 лет;
2) по крайней мере 1 эпизод недержания стула в неделю;
3) эпизоды намеренного удержания стула в кишечнике;
4) эпизоды болезненной или затрудненной дефекации;
5) присутствие больших масс кала в прямой кишке;
6) эпизоды стула большого диаметра, который может вызвать закупорку туалетного стока.

После подробного обследования симптомы не могут быть объяснены другими медицинскими причинами

С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров. Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV) // Лечащий Врач. 2017. № 2.

Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С

Ж. Б. Понежева, *доктор медицинских наук*
И. В. Семенова[1], *доктор медицинских наук*

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, *Москва*

Резюме. Проведен анализ существующих схем комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С. Комбинирование агентов с прямым противовирусным действием значительно снижает риск резистентности, увеличивая вероятность эрадикации вируса. Проведена оценка безинтерфероновых схем противовирусной терапии хронического гепатита С на основании анализа данных клинических исследований и указаны последние клинические рекомендации по терапии больных.
Ключевые слова: хронический гепатит С, безинтерфероновый режим, противовирусная терапия, ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы.

Abstract. This article contains analysis of current combination treatment regimens for chronic hepatitis C. Combination of agents with direct antiviral effect considerably reduces risk of resistance, increasing probability of virus eradication. A critical estimation of interferon-free modes of antiviral therapy of chronic hepatitis C according to the analysis of clinical studies. Interferon-free variants of treatment have certain advantages over modes of interferon-α based treatment.
Keywords: chronic hepatitis C, interferon-free regimen, antiviral therapy, protease inhibitors, polymerase inhibitors.

Значимость проблемы хронического гепатита С (ХГС) определяется не только самим заболеванием, но и ростом риска формирования отдаленных неблагоприятных последствий в исходе заболевания, что влечет за собой огромные человеческие, социальные и экономические затраты. Около 170 млн человек инфицированы вирусом гепатита С (ВГС), в 10 раз больше, чем ВИЧ; более 350 тысяч человек умирают ежегодно от болезней, связанных с гепатитом С [1, 2]. Показано, что хроническая форма инфекции вызывает формирование цирроза (ЦП) до 20% случаев, а гепатоцеллюлярной карциномы у 1–5% пациентов [2, 3].

ХГС является одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения РФ в связи с широким распространением, потенциальной угрозой жизни, а также отсутствием государственных программ противовирусного лечения. Общее число больных ХГС в Российской Федерации оценивается на сегодняшний день в 2,5–3,2 млн, из которых более половины инфицировано 1-м генотипом вируса [4, 5]. В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все больные ХГС (при компенсированной ее функции), ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности, должны рассматриваться как кандидаты для проведения противовирусной терапии (ПВТ). Причинная связь между заболеванием печени и инфекцией ВГС должна быть доказана. Перед началом ПВТ необходимо оценить тяжесть поражения печени (стадию заболевания) и базовые вирусологические параметры (уровень вирусной нагрузки, генотип ВГС, а также субтип 1-го генотипа ВГС). Особого внимания требует стадия заболевания, поскольку жизненный прогноз и вероятность ответа на ПВТ у пациента с циррозом существенно отличаются от таковых у пациентов без ЦП [1, 5, 6].

Долгое время золотым стандартом терапии ХГС считалась комбинированная двойная терапия пегилированными интерферонами с рибавирином, которая наименее эффективна у больных с 1-м генотипом и продвинутым фиброзом печени [1, 5–7]. Появление за рубежом, а затем и в России препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) привело к революционным изменениям в терапии больных ХГС и расширило показания к лечению пациентов, ранее не имевших шансов [8, 9]. Включение ПППД в схемы тройной терапии ХГС, вызванного вирусом 1-го генотипа, значительно повысило эффективность (до 69–85%), но не улучшило безопасность и качество жизни пациентов во время терапии [9–11]. Появившиеся в 2012 г. данные об эффективности ПППД дали начало новой безинтерфероновой эры лечения ХГС, а с 2014 г. по результатам клинических исследований началась регистрация безинтерфероновых режимов противовирусной терапии во всем мире. В настоящем обзоре представлены данные об основных классах ПППД, а также наиболее актуальные режимы безинтерфероновой ПВТ для лечения больных с ХГС без ЦП.

Препараты прямого противовирусного действия — это вещества, которые специфическим образом нарушают репликацию вируса за счет прямого взаимодействия с вирусными протеинами или нуклеиновыми кислотами [8, 9, 12]. За основу их классификации взяты белки-мишени, с которыми непосредственно взаимодействуют препараты (табл. 1). Выделяют классы ингибиторов протеазы NS3/4A, ингибиторов NS5A, ингибиторов полимеразы NS5B и другие (табл. 1).

Ингибиторы протеазы NS3/4A, блокируя протеазу, приводят к прекращению размножения вируса. Ингибиторы

[1] Контактная информация: antoninna@mail.ru

Таблица 1

Основные классы препаратов прямого противовирусного действия

Ингибиторы протеазы NS3/4A	Ингибиторы полимеразы NS5A	Ингибиторы полимеразы NS5B Нуклеоз(т)идные	Ингибиторы полимеразы NS5B Ненуклеоз(т)идные
Первое поколение			
Первой волны: Телапревир Боцепревир Второй волны: Симепревир* Фалдапревир Асунапревир Паритапревир* (ABT-450) Данопревир (RG7227) Совапревир (ACH-1625)	Даклатасвир* (BMS-90052) Ледипасвир* (GS-5885) Омбитасвир (ABT-267) GSK-23336805 Саматасвир PPI-668 ACH-2928	Софосбувир* (GS-331007) Мерицитабин (RG-7128) ALS-2200	Дасабувир* (ABT-333) ABT-072 Сетробувир (ANA-598) Беклабувир (BMS-791325) Филибувир (PF-00868554) Тегобувир (GS-9190)
Второе поколение			
Гразопревир (MK-5172) ACH-2684 Норлапревир (GS-9256)	GS-5816 ACH-3102 Элбасвир (MK-8742)	–	–

*Примечание. * ПППД, одобренные для лечения вирусного гепатита С в Евросоюзе в 2015 г.*

протеазы первого поколения первой волны боцепревир и телапревир (табл. 1) эффективны только в отношении 1-го генотипа ВГС, имеют низкий барьер резистентности, с высокой частотой вызывают нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) [10, 11, 13]. Препараты были зарегистрированы для тройной терапии с пегилированным интерфероном и рибавирином в США, Европе в 2011 г., в нашей стране — в 2013 г.

В 2014 г. в РФ был зарегистрирован ингибитор протеазы NS3/4A первого поколения второй волны — симепревир с хорошим профилем безопасности, удобной схемой приема (одна таблетка в сутки), активный в отношении 1-го, 2-го и 4-го генотипов [1, 5, 6, 13]. Представители второго поколения ингибиторов протеазы NS3/4A — MK-5172 (гразопревир) и ACH-2684 — обладают высокой активностью в отношении всех генотипов, включая 3-й, и существенно более высоким барьером резистентности в отличие от ПППД первого поколения [21, 33].

Ингибиторы полимеразы NS5B (табл. 1), связываясь с РНК-зависимой РНК-полимеразой, нарушают жизненный цикл вируса [14, 19]. Данный класс препаратов делится на две группы: нуклеоз(т)идные и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B. Мишенью нуклеоз(т)идных аналогов является высококонсервативный для всех генотипов ВГС каталитический сайт фермента; они прекращают синтез РНК, характеризуются мощной противовирусной активностью в отношении всех генотипов (1–6), высоким барьером резистентности, низким потенциалом межлекарственных взаимодействий [15]. Софосбувир — это уридиновый нуклеозидный аналог, единственный из этой группы ПППД, для которого завершены клинические исследования (КИ) третьей фазы, и в настоящее время он одобрен для применения в США, европейских и других странах, а с марта 2016 г. и в РФ [14, 16, 21]. В КИ софосбувиром было пролечено в общей сложности около 3 тысяч пациентов, в том числе с ЦП и ожидающих трансплантации печени. При клиренсе креатинина более 30 мл/мин, а также при тяжелом поражении печени (тяжелый фиброз и цирроз) коррекции дозы софосбувира не требуется. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику [16, 21]. Софосбувир, как препарат с высоким барьером резистентности, может применяться в качестве основного препарата в комбинациях ингибиторов протеазы с NS3/4A, ингибиторами NS5A, рибавирином. Ненуклеозидные аналоги (ННА), мишенью для которых является один из четырех аллостерических сайтов полимеразы NS5B, ингибируют начальную стадию синтеза РНК, обладают узкой направленностью (в основном действуют на 1b генотип), меньшей противовирусной активностью и низким барьером резистентности. В связи с чем дальнейшая разработка некоторых препаратов данной группы (делеобувир (BI), филибувир, тегобувир) была остановлена [12, 15].

Ингибиторы NS5A блокируют репликацию вируса, вирусную сборку и высвобождение из клетки. Двойной механизм действия обеспечивает быстрое снижение вирусной нагрузки непосредственно после начала приема препаратов [17–19]. Ингибиторы первого поколения (табл. 1) эффективны в отношении 1-го и 4-го генотипов, некоторые активны и в отношении 2-го и/или 3-го генотипов, характеризуются низким барьером резистентности, особенно в отношении 1a и 3-го генотипов. Даклатасвир, первый в своем классе, обладает высокой противовирусной активностью, может применяться в составе интерферон-содержащих и безинтерфероновых режимов [19–21].

Эффективность безинтерфероновой ПВТ зависит от высокой противовирусной активности комбинации ПППД и их барьера резистентности. Препараты прямого действия всех классов имеют выраженную противовирусную активность и обеспечивают выраженное снижение вирусной нагрузки в первые три дня приема препарата и ее дальнейшее постепенное снижение во вторую фазу. В то же время их профиль резистентности существенно отличается. Высокий барьер резистентности является отличительной чертой всех представителей класса нуклеоз(т)идных ингибиторов NS5B. Ингибиторы NS3/4A, ингибиторы NS5A второго поколения характеризуются уже значительно более высоким барьером резистентности [21]. В процессе исследований возникло понимание необходимости применения комбинаций ПППД для преодоления вирусной резистентности, которая может стать значимой проблемой в связи с особенностями репликации возбудителя. Сочетая препараты ПППД разных классов, можно предотвратить развитие лекарственной устойчивости [21].

Первые сведения об эффективном применении безинтерфероновых схем лечения больных ХГС 1-го генотипа были опубликованы в 2012 г.: назначение комбинации ингибитора протеазы NS3/4A асунопревира с ингибитором NS5A даклатасвиром в течение 24 недель у 10 больных с отсутствием ответа на предшествующую стандартную терапию («нулевой» ответ) позволило достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 90% больных. Эффективность (УВО — 63,6%) и безопасность данной комбинации были также продемонстрированы в группе пациентов, имеющих противопоказания к стандартной ПВТ [22–24].

Таблица 2

Рекомендации Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Studyof Liver Diseases, AASLD) 2016 г. по безинтерфероновой терапии больных ХГС без ЦП (включая не получавших ПВТ и лиц, не достигших УВО после лечения стандартными схемами пегилированного интерферона и рибавирина) [37]

Пациент	Софосбувир + ледипасвир	3D (дасабувир + омбитасвир + паритапревир+ ритонавир)	Софосбувир + симепревир	Софосбувир + даклатасвир	Софосбувир + велпатасвир	Глазопревир + элбасвир
Генотип 1a	12 недель	12 недель + рибавирин	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель
Генотип 1b	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель	12 недель
Генотип 2	Нет	Нет	Нет	12 недель	12 недель	Нет
Генотип 3	Нет	Нет	Нет	12 недель	12 недель	Нет

С 2015 г. доступные безинтерфероновые режимы терапии более предпочтительны за счет эффективного вирусологического ответа, простоты применения и хорошей переносимости [1, 5, 21]. Показания к терапии зависят от генотипа/субтипа ВГС, тяжести заболевания печени и/или результатов предшествующей терапии (табл. 2).

Комбинация ингибиторов полимеразы NS5A (ледипасвир 90 мг) и полимеразы NS5B (софосбувиром 400 мг) в одной таблетке была зарегистрирована 10 октября 2014 г. в США под торговым наименованием Харвони. Препарату свойственны высокая активность в отношении всех генотипов и более высокий барьер резистентности [26–28]. Наиболее частыми НЛЯ при приеме этой комбинации были утомляемость и головные боли. Эффективность такой комбинации в сочетании с рибавирином (Рибавирин) или без него у больных ХГС 1-го генотипа была изучена в исследовании второй фазы LONESTAR [27], в котором участвовали наивные без ЦП (n = 60), с отсутствием ответа на предшествующую тройную терапию с ингибиторами протеазы (n = 40). УВО составил в обеих группах от 95% до 100%.

Полный анализ результатов лечения 513 больных ХГС с 1-м генотипом и компенсированным ЦП, прошедших лечение комбинированным препаратом с рибавирином и без него, выявил, что средняя частота УВО 12 недель составила 95% (305/322) после 12 недель лечения и 90% после 24 недель терапии (188/191). Отмечено, что ни продолжительность лечения, ни включение рибавирина в схему терапии не оказали действия на частоту достижения УВО у пациентов без предшествующей терапии в анамнезе. В группе с предшествующей интерферонотерапией частота УВО12 была достигнута в 90% случаев после 12 недель лечения без рибавирина и в 96% случаев с рибавирином. После 24 недель терапии УВО был в 98% случаев лечения без рибавирина и в 100% случаев с рибавирином этой комбинации. Результаты исследования показали равную эффективность схем с рибавирином и без него при длительности лечения 8 и 12 недель у больных без ЦП. Исключение из схемы лечения рибавирина снижало частоту НЛЯ [26–28].

Новая безинтерфероновая схема «симепревир + софосбувир» (табл. 2) была одобрена для лечения больных ХГС с 1-м генотипом 5 апреля 2016 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации. Комбинация симепревира (Совриад) с софосбувиром (Совальди) принимается 1 раз в сутки по 150 мг и 400 мг соответственно [1, 5, 30, 31, 37]. Комбинация симепревира с софосбувиром удобна и проста: 1 раз в сутки принимать 2 препарата 3 месяца, при этом высокая эффективность лечения независимо от присутствия в схеме рибавирина и 12 недель — рекомендуемая продолжительность лечения. В основе рекомендации лежат результаты различных КИ, в которых изучались безопасность и эффективность применения семипревира + софосбувира у больных ХГС 1-го генотипа (n = 162) с рибавирином или без него. Все пациенты с генотипом 1b достигли УВО независимо от продолжительности лечения. У пациентов без ЦП, независимо от опыта предшествующей терапии, частота УВО12 составила 95–97% [30, 31]. Софосбувир, являясь ингибитором NS5B, имеет самый высокий барьер к резистентности, и частота мутаций резистентности к софосбувиру крайне мала. В небольшом количестве выявлена нестойкая резистентность мутации к симепревиру, которая проходят через 24 недели у половины пациентов, а в течение года исчезает у всех.

Безинтерфероновые комбинации ингибиторов протеазы NS3/4A и NS5A ингибиторов даклатасвира и асунопревира по результатам международного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого мультикогортного исследования [32, 33] у больных с 1b генотипом ВГС, включавшего 135 «наивных» больных с ХГС 1b генотипа и 87 пациентов с «нулевым» или частичным ответом на стандартную терапию, выявил УВО на 24-й неделе терапии у 87,4% у наивных, во второй группе в 80,5%. В 2014 г. закончилось международное исследование Hallmark-dual (n = 747). В когорту ранее не получавших лечение пациентов было включено 205 больных и 235 в когорту пациентов, которым по тем или иным причинам не могла быть назначена ИФН-содержащая терапия, а ранее не ответивших на ПВТ — 250 больных. У «наивных» пациентов длительность курса лечения составляла 12 недель, в остальных когортах — 24 недели. УВО12 наблюдали у 90% «наивных» больных, у 82% — ранее не отвечавших на двойную терапию и у 82% — с противопоказаниями к ИФН-содержащей терапии. Частота НЛЯ в вышеуказанных группах составила соответственно 6%, 5% и 7%. Включение в схему третьего препарата, ненуклеозидного ингибитора NS5B BMS-791325, по данным КИ 2a фазы, позволило повысить ее эффективность до 94% без изменения параметров безопасности лечения [32, 33].

В завершившемся исследовании C-WORTHY была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность комбинации ингибитора протеазы NS3–4A второго поколения гразопревира (MK-5172) с ингибитором NS5A второго поколения элбасвиром (MK-8742) у «трудных» категорий пациентов с ХГС 1-го генотипа. В исследование были включены 125 ранее не леченных больных с циррозом печени и 130 — с «нулевым» ответом на предшествующую стандартную ПВТ, из них 37% — с ЦП [34]. Доля больных с субтипом 1a составила 64%. Препараты (гразопревир 100 мг и элбасвир 50 мг) назначались в составе одной таблетки 1 раз в день в сочетании

с рибавирином или без него в течение 12 или 18 недель. Частота достижения УВО12 составила от 90% до 97% независимо от исходных характеристик пациентов и вируса. У больных с 1b субтипом ВГС эффективность терапии была выше и составила 99%. Случаи неудачи лечения были зарегистрированы только у больных с субтипом 1a. Наиболее распространенными НЛЯ были утомляемость (26%), головная боль (23%) и слабость (14%) [34].

Из многокомпонентных безинтерфероновых режимов терапии для лечения ХГС 1-го генотипа интересна разработанная компанией AbbVie комбинация трех ПППД (3D): фиксированная доза ингибитора протеазы NS3–4A паритапревира (ранее — ABT-450) 150 мг, бустированного ритонавиром в дозе 100 мг, и ингибитора NS5 A омбитасвира 25 мг в одной таблетке один раз в сутки и ненуклеозидного ингибитора полимеразы NS5B дасабувира — два приема в сутки в дозе 250 мг в сочетании с рибавирином или без него (табл. 2). Эффективность 12-недельного курса 3D в сочетании с рибавирином была показана в различных исследованиях — частота УВО превышала 90% независимо от демографических характеристик пациентов, субтипа вируса, стадии фиброза, вирусной нагрузки и предыдущего опыта лечения. В исследовании не было зарегистрировано серьезных НЛЯ, связанных с приемом исследуемых препаратов, и НЛЯ не превышали 20% [35, 37].

В дальнейшем эффективность и безопасность 3D-комбинации была изучена у разных категорий пациентов с ХГС 1-го генотипа в шести клинических исследованиях третьей фазы с 2300 пациентами. Исследование SAPPHIRE II было плацебо-контролируемым, из 394 больных в группу активного режима (3D/рибавирин) было включено 297 человек, как с 1a, так и с 1b субтипом ВГС с разными вариантами предыдущего ответа на двойную терапию. Частота УВО12 в группе активного лечения составила 96,3% [36, 37], независимо от подтипа ВГС (для генотипа 1a — 96,0%, 1b — 96,7%). Двойной плацебо-контролируемый дизайн исследования позволил определить истинную частоту НЛЯ: существенно чаще выявлялся зуд, анемия, снижение гемоглобина и рвота. Первой безинтерфероновой комбинацией, зарегистрированной в России (апрель 2015 г.) стала терапия 3D, получившая свое название от сокращения 3DAA (в русскоязычном варианте — 3ППД). Терапия 3D показана пациентам с ХГС 1-го генотипа, включая пациентов, не ответивших на стандартную терапию, пациентов с компенсированным циррозом печени, больных, перенесших трансплантацию печени и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-1/ХГС [1, 5, 21]. По данным исследований третьей фазы средняя эффективность 3D-терапии у перечисленных категорий пациентов составляет 97% [37]. При этом нужно отметить, что эффективность комбинации при субтипе 1b превышает среднюю и составляет около 99%. Осенью 2015 г. комбинация 3D была назначена первым пациентам в России в рамках рутинной клинической практики, а в 2016 г. получены первые результаты. По результатам всех исследований третьей фазы эффективность терапии 3D ± рибавирин у больных с 1b генотипом составила 98,6% [36], что позволяет рассчитывать на эрадикацию вируса практически у всех больных, которым будет назначено лечение, в связи с доминированием в России 1b генотипа [5]. Исключение из схемы рибавирина значительно расширяет круг потенциальных больных за счет лиц с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, легких, почек, гемоглобинопатиями. В то же время для 1a генотипа включение в схему рибавирина является обоснованным, так как позволяет избежать вирусологического прорыва и повысить частоту УВО с 90% до 97%.

Эффективность комбинации софосбувира и даклатасвира с рибавирином и без изучалась в исследовании AI444–040 у пациентов с 1-м, 2-м и 3-м генотипами ХГС, а также у пациентов с 1-м генотипом, не ответивших на предыдущую тройную терапию с телапревиром или боцепревиром [29]. «Наивные» пациенты получали терапию в течение 12 недель. УВО12 был достигнут у 100% больных в группе без рибавирина и у 98% — получавших эту комбинацию с рибавириром. Получавшим ранее тройную терапию комбинация назначались на 24 недели. В результате все пациенты достигли УВО, несмотря на наличие неблагоприятных факторов (субтип 1a — у 80% больных, не-CC генотип IL-28B — у 98%, вторая и более стадии фиброза — у 83%). Переносимость применявшейся комбинации у всех больных с 1-м генотипом (n = 123) была хорошей — не было зарегистрировано случаев досрочного прекращения лечения, а серьезные НЛЯ наблюдали у двух больных (1,6%) [29]. Данная комбинация рекомендована экспертами Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) в качестве одной из безинтерфероновых схем терапии ХГС [21].

Среди зарегистрированных ППППД пангенотипическим действием обладают софосбувир и даклатасвир. Данные препараты могут применяться в сочетании с рибавирином для лечения больных со 2-м и 3-м генотипом. Для пациентов, инфицированных ВГС 2-го генотипа, EASL рекомендует комбинацию софосбувира в дозировке 400 мг в сутки с рибавирином в дозе 1000 мг в сутки при массе тела менее 75 кг или 1200 мг — более 75 кг в течение 12 недель [21, 29]. Эффективность данного режима ПВТ в КИ составила 93–97%. УВО был достигнут у 97% наивных пациентов со 2-м генотипом. Более «скромные» результаты были получены для 3-го генотипа ВГС: эффективность 12-недельного курса лечения софосбувиром в сочетании с рибавирином для наивных пациентов в исследовании FISSION составила 67%. С учетом низкой эффективности 12-недельного курса у «наивных» и не ответивших ранее пациентов со 2-м и 3-м генотипом, он был скорректирован. Подавляющее большинство больных с 3-м генотипом (n = 250) получило 24-недельный курс терапии. УВО12 в группе пациентов, ранее не получавших лечение, составил 93% (n = 105). В группе ранее не ответивших на терапию (n = 145) УВО достигли всего 79% пациентов, в том числе в группе без ЦП — 87% (87 из 100). Исходя из полученных результатов при 3-м генотипе, данную опцию не следует рассматривать как оптимальную. Альтернативой в таком случае является комбинация софосбувир + далактасвир (табл. 2) с эффективностью от 86% до 100% [29].

Таким образом, в настоящее время для лечения ХГС в мире и в России начали успешно применяться безинтерфероновые режимы с высокой эффективностью, минимальным влиянием на качество жизни и существенным повышением безопасности и переносимости. Частота достижения УВО при назначении комбинаций препаратов прямого противовирусного действия практически не зависит от негативных факторов пациента и вируса, которые определяли эффективность терапии пегелированным интерфероном и рибавирином. Это позволило полностью исключить интерфероны из схемы и достигнуть значительного повышения эффективности

лечения. При этом сократилась продолжительность терапии, повысилось удобство, исчезли правила отмены, отпала необходимость оценки большинства предикторов эффективности, появилась возможность назначать лечение пациентам, не ответившим на ПВТ, с ЦП и без него, с сопутствующей патологией [27]. Удачный опыт использования безинтерфероновых режимов вселяет оптимизм и позволяет с надеждой смотреть на перспективу более широкого применения комбинаций препаратов прямого противовирусного действия в терапии больных хроническим гепатитом С. ■

Литература

1. Рекомендации ВОЗ по лечению вирусного гепатита. www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/. 2014.
2. Статистика ВОЗ. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/. 2014.
3. *Gower E., Estes C., Hindman S., Razavi-Shearer K., Razavi, H.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus // J. Hepatol. 2014; 61 (1 S): 45–57.
4. *Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В.* и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиол. инфекц. болезни. 2012; (3): 4–10.
5. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О.* и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2015. 302 с.
6. Рабочая группа МЗ РФ. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., 2014. 91 с. DOI: http: // arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014. pdf.
7. *Schinazi R. F., Bassit L., Gavegnano C.* HCV drug discovery aimed at viral eradication // J. Viral Hepatitis. 2010; 17: 77–90.
8. *Rong L., Dahari H., Ribeiro R. M., Perelson A. S.* Rapid emergence of protease inhibitor resistance in hepatitis C virus // Sci. Transl. Med. 2010; 2 (30): 30–32.
9. *Meredith L. W., Zitzmann N., McKeating J. A.* Differential effect of p7 inhibitors on hepatitis C virus cell-to-cell transmission // Antiviral Res. 2013; 100: 636–639.
10. *Perry C. M.* Telaprevir: a review of its use in the management of genotype 1 chronic hepatitis C // Drugs. 2012. 72 (5): 619–641.
11. *Cooper C. L., Druyts E., Thorlund K.* et al. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis // Therapeutics and Clinical Risk Management. 2012: 8, 105–130.
12. *Ahmed El-Shamy, Hak Hotta.* Impact of hepatitis C virus heterogenecity on interferon sensitivity: An overview // World J. Gastroenterol. 2014; 20 (24): 7555–7569.
13. *Rajyaguru S., Rajyaguru S., Yang H., Martin R., Miller M. D., Mo H.* Development and characterization of a replicon-based phenotypic assay for assessing HCV NS4 B from clinical isolates // Antiviral Res. 2013; 100: 328–336.
14. *Stedman C.* Sofosbuvir, a NS5 B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential // Ther. Adv. Gastroenterol. 2014; 7 (3): 131–140.
15. *Legrand-Abravanel F., Izopet J.* New NS5B polymerase inhibitors for hepatitis C // Expert Opin. Invest. Drugs. 2010; 19 (8): 963–975.
16. *Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S. C.* et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic Hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. 2013; 368: 1878–1887.
17. *Suk-Fong Lok A.* HCV NS5A inhibitors in development // Clin. Liver Dis. 2013; 17: 111–121
18. *Nakamoto S., Kanda T., Wu S., Shirasawa H., Yokosuka O.* Hepatitis C virus NS5 A inhibitors and drug resistance mutations // World J. Gastroenterol. 2014; 20 (11): 2902–2912.
19. *Pawlotsky J. M.* NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C // J. Hepatol. 2013; 59 (2): 375–382.
20. *Guedj J., Dahari H., Rong L., Sansone N. D., Nettles R. E., Cotler S. J.* et al. Modeling shows that the NS5 A inhibitor daclatasvir has two modes of action and yields a shorter estimate of the hepatitis C virus half-life // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013; 110 (10): 3991–3996.
21. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015; http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelin.
22. *Kumada H.* et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1 b infection // Hepatol. 2014; 59 (6): 2083–2091.
23. *Chayama K., Takahashi S., Toyota J., Karino Y., Ikeda K., Ishikawa H.* et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1 b-infected null responders // Hepatol. 2012; 55: 742–748.
24. *Suzuki Y., Ikeda K., Suzuki F., Toyota J., Karino Y., Chayama K.* et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1 b infection and limited treatment options // J. Hepatol. 2013; 58: 655–662.
25. *Bourliere M., Sukowski M. S., Omata M.* et al. An intergratted salety and efficacy analysis of > 500 pacients with compensated cirhosis treated with lediprasvir/sofosbuvir with orwithout ribaviri // Hepatology. 2014. Vol. 60. 239 A.
26. *Lawitz E.* et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotipe 1 hepatitis C virus infectoin (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial // Lancet. 2014; 383 (9916): 515–523.
27. *Kowdley K. V., Gordon S. C., Reddy K. R., Rossaro L., Bernstein D. E., Lawitz E.* et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis // N. Engl. J. Med. 2014; 370 (20): 1879–1888.
28. *Sulkowski M., Gardiner D. F., Rodriguez-Torres M., Reddy K. R., Hassanein T., Jacobson I.* et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection // N. Engl. J. Med. 2014; 370 (3): 211–221.
29. *Sulkowski M.* et al. Once-daily simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 prior null responders with Metavir F0–2: COSMOS study subgroup analysis. 49 th EASL, 9–13 April 2014, London. Oral abstract O7.
30. *Lawitz E., Sulkowski M., Ghalib R., Rodriguez-Torres M., Younossi Z. M., Corregidor A.* et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study // Lancet. 2014; 384 (9956): 1756–1765.
31. *Manns M.* et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study // Lancet. 2014; 384 (9954): 1597–1605.
32. *Everson G. T., Sims K. D., Rodriguez-Torres M., Hézode C., Lawitz E., Bourlière M.* et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection // Gastroenterology. 2014; 146 (2): 420–429.
33. *Lawitz E., Gane E., Pearlman B., Tam E., Ghesquiere W., Guyader D.* et al. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial // Lancet. Early Online Publication, 11 November 2014. DOI: 10.1016/S0140–6736 (14)61795–5.
34. *Feld J. J., Kowdley K. V., Coakley E., Sigal S., Nelson D. R., Crawford D.* et al. Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin // N. Engl. J. Med. 2014; 370: 1594–1603.
35. *Andreone P., Colombo M. G., Enejosa J. V., Koksal I., Ferenci P., Maieron A.* et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection // Gastroenterol. 2014; 147 (2): 359–365.
36. *Kumada H.* et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1 b-infected Japanese patients with or without cirrhosis // Hepatology. 2015, Oct; 62 (4): 1037–1046.
37. Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. (http://www.hcvguidelines.org).

Поражение гастроинтестинального тракта при сибирской язве

А. Ю. Попова*, *доктор медицинских наук, профессор*
Ю. В. Демина*, *кандидат медицинских наук*
А. А. Плоскирева, [1]**, *кандидат медицинских наук*
Л. Г. Горячева**, *доктор медицинских наук*
И. В. Лапенко[#]
А. Г. Рязанова[##]**, *кандидат медицинских наук*
В. В. Малеев**, *доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*

*** ФГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ,** *Москва*
**** ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,** *Москва*
***** ФГБУ НИИДИ ФМБА России,** *Санкт-Петербург*
[#] ***ГБУЗ Салехардская ОКБ,** *Салехард*
[##] ***ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора,** *Ставрополь*

Резюме. В 2016 году на территории Ямало-Ненецкого автономного округа было зарегистрировано 36 случаев заболевания людей сибирской язвой. В статье представлены клинические особенности кишечной и орофарингеальной форм сибирской язвы, показан дифференцированный анализ лабораторных данных и предложены мероприятия по оптимизации подходов к клинической диагностике сибирской язвы.
Ключевые слова: сибирская язва, орофарингеальная форма, диагностика.

Abstract. There were 36 cases of Anthrax in 2016 in the Yamal-Nenets Autonomous Area. The article presents the clinical features of intestinal and oropharyngeal forms of anthrax, shows a differentiated analysis of laboratory data and proposed measures for optimization approaches to the clinical diagnosis of anthrax.
Keywords: anthrax, oropharyngeal form, diagnosis.

Сибирская язва — особо опасная острая бактериальная инфекция, поражающая животных и человека, характеризующаяся преимущественным поражением наружных покровов с образованием карбункулов, а также генерализацией инфекционного процесса [1]. За рубежом в зависимости от пути проникновения принято выделять четыре основные формы заболевания у человека: кожная, легочная, кишечная и инъекционная, последняя была выделена у наркопотребителей в результате инъекции героина, зараженного спорами сибирской язвы [2–4]. Описаны случаи менингита, вызванного *B. anthracis* [5].

Поражение гастроинтестинального тракта при сибирской язве представляет собой значительную сложность для клинической диагностики и характеризуется возможностью распространения патологических изменений от полости рта до слепой кишки с высоким риском развития летального исхода [2, 6–8]. По данным литературы поражение желудочно-кишечного тракта при сибирской язве может проявляться изменениями со стороны ротоглотки, представленными болевым синдромом (боль в горле), развитием язв в полости рота и глотки, отека шеи, лихорадкой, интоксикацией и дисфагией, а также поражением кишечника с наличием анорексии, тошноты, рвоты и болей в животе, диареи и асцита.

Целью настоящего исследования было описание клинических особенностей поражений гастроинтестинального тракта при сибирской язве на примере больных сибирской язвой в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 г.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены данные 12 пациентов, госпитализированных в июле-августе 2016 г. в ГБУЗ Салехардская ОКБ и у которых был установлен диагноз «сибирская язва» орофарингеальной (11 человек) и гастроинтестинальной (1 пациент) форм. У всех пациентов осуществлялся анализ эпидемиологических особенностей сибирской язвы с использованием описательно-оценочных и аналитических методов. Ежедневное клиническое наблюдение за всеми пациентами осуществляли с момента поступления больного в стационар и до его выписки с фиксацией в специально разработанной карте динамики изменения основных клинических симптомов сибирской язвы и данных лабораторного обследования. Лабораторные исследования включали в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение кислотно-щелочного состава крови, проводимые при поступлении и, при наличии показаний, в динамике наблюдения (на 3–10 сутки госпитализации). Ультразвуковое исследование проводилось с использованием УЗ-сканера B-Ultrasound diagnostic system CMS-600 P2.

Подтверждение этиологии сибирской язвы осуществлялось бактериологически, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), нМФА и путем проведения пробы с антраксином *in vitro* (Лаборатория сибирской язвы ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора).

[1] Контактная информация: antonina@ploskireva.com

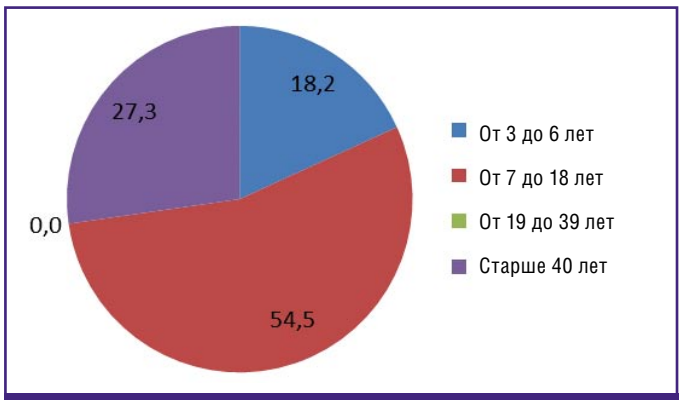


Рис. 1. **Возрастная структура больных с орофарингеальной формой сибирской язвы**

Рис. 2. **Гингивит при орофарингеальной форме сибирской язвы. Пациент В. Д. В., возраст 3 года 5 месяцев**

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на основании ГОСТ Р 50779.21–96 с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel [9].

Результаты исследования и обсуждение

Анализ параметров эпидемического процесса показал, что основным источником инфекции в данной эпидемической вспышке были домашние животные — олени. Дифференцированный анализ предполагаемых путей передачи инфекции в зависимости от клинической формы инфекции показал, что у больных с орофарингеальной формой заболевания доминирующим путем передачи инфекции был пищевой, у больного с интестинальной формой сибирской язвы также был установлен пищевой путь передачи инфекции. Пищевой путь передачи инфекции включал в себя указания в эпидемиологическом анамнезе на употребление в пищу сырого мяса и крови, употребление некипяченой воды из природных источников (озеро). У части пациентов был отмечен контакт слизистых оболочек полости рта с больными/павшими животными — двое подростков с тяжелой орофарингеальной формой указали на контакт с тушей погибшего животного, из которого зубами вытягивались сосуды с целью приготовления нитей для шитья.

Анализ клинических данных больных с орофарингеальной формой сибирской язвы показал, что в возрастной структуре 72,7% больных приходилось на лиц моложе 18 лет (рис. 1). Возраст пациента с интестинальной формой сибирской язвы был 12 лет.

Среди заболевших орофарингеальной формой сибирской язвы 72,7% (8 человек) были лица женского пола, 27,3% (3 человека) — мужского. Пациент с интестинальной формой был мужского пола.

Тяжелая форма была диагностирована у больного с интестинальной формой и у 5 больных (45,5%) с орофарингеальной, среднетяжелая форма — у 6 больных (54,5%) с орофарингеальной формой сибирской язвы. Легкие формы инфекции при поражении гастроинтестинального тракта не отмечались.

Начало заболевания у всех пациентов было острым с повышения температуры тела. У больных с орофарингеальной формой сибирской язвы высота подъема температуры тела у больных составила в среднем 38,7 ± 0,3 °С (ДИ 38,2; 39,2 °С). При этом у 81,8% (9 человек) в остром периоде заболевания отмечалась гипертермия. Динамика лихорадочной реакции в течение суток характеризовалась подъемами температуры преимущественно во второй половине дня. Купирование лихорадочного синдрома на фоне терапии отмечалось на 3–4 сутки, однако у 3 больных (27,3%) на 4–6 сутки были зарегистрированы повторные эпизоды подъемы температуры тела до субфебрильных значений, которые у 2 больных самостоятельно купировались в течение суток, а у одного больного — были ассоциированы с развитием осложнения в виде регионарного лимфаденита и потребовали смены антибактериальной терапии.

Характерной особенностью орофарингеальной формы было развитие поражения слизистых оболочек в виде распространенного безболезненного гипертрофического гингивита (рис. 2), одностороннего тонзиллита с налетами на миндалинах пленчатого характера белесоватого цвета и фарингита (рис. 3). В остром периоде заболевания большинство пациентов предъявляли жалобы на боли в горле, носящие умеренный характер.

У всех больных орофарингеальной формой сибирской язвы наблюдался одно- или двухсторонний отек подкожно-жировой клетчатки лица и шеи, безболезненный при пальпации, на ощупь

Рис. 3. **Тонзиллит и фарингит при орофарингеальной форме сибирской язвы. Пациентка В. В. В., возраст 5 лет 3 месяца**

Рис. 4. **Односторонний отек подкожно-жировой клетчатки лица и шеи при орофарингеальной форме сибирской язвы. Пациентка В. В. В., возраст 5 лет 3 месяца**

тестоватой консистенции, не влияющий на дыхательную функцию (рис. 4). Такая особенность клинических проявлений требовала исключения у больных острой хирургической патологии, в частности регионарного лимфаденита.

Однако проведение УЗ-диагностики показало, что у больных отмечался только отек подкожно-жировой клетчатки, который не сопровождался увеличением размеров регионарных лимфатических узлов и развитием регионарного лимфаденита (рис. 5).

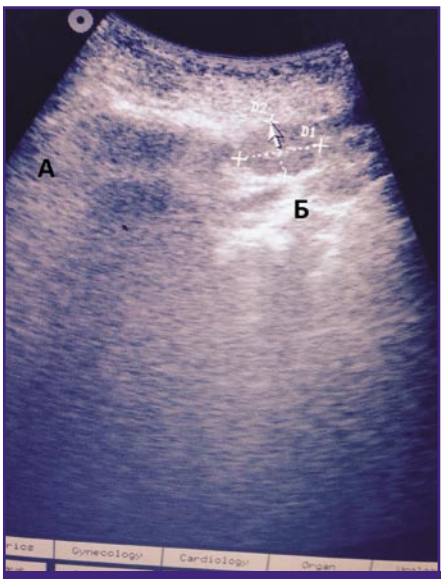


Рис. 5. **Подчелюстной лимфоузел на стороне отека нормальных размеров, эхогенности и эхоструктуры, отек подкожно-жировой клетчатки у пациента В. Д. В., возраст 3 года 5 месяцев, с диагнозом «сибирская язва, орофарингеальная форма», на 3-и сутки госпитализации (4-е сутки болезни) (А — отек подкожно-жировой клетчатки, Б — лимфоузел)**

Клинические проявления интестинальной формы характеризовались острым началом с появления слабости, снижения аппетита, рвоты до 5 раз в сутки, присоединением в течение 1–2 дней болей в животе. Температура тела не повышалась. Отмечались также симптомы интоксикации (бледность кожных покровов, приглушение тонов сердца, прогрессирующая вялость) и болезненность при пальпации в мезогастрии. Нарушений мочеиспускания и дефекации выявлено не было. Печень и селезенка не увеличивались. В динамике наблюдения у пациента в течение первых суток от момента госпитализации (2-е сутки заболевания) отмечалось нарастание инфекционно-токсического шока, развились асцит, полиорганная недостаточность, сибиреязвенный сепсис (из крови выделена культура *B. anthracis*), приведшие к летальному исходу.

Этиологическая диагностика сибирской язвы осуществлялась несколькими методами (бактериологический, серологический, ПЦР-диагностика). Биологический материал для лабораторной диагностики получали путем проведения соскоба со слизистой оболочки полости рта, забора крови, а также перитонеальной жидкости, рвотных масс (у больного с интестинальной формой).

У 90,9% (10 человек) больных с орофарингеальной формой были получены положительные результаты методом ПЦР при проведении соскобов со слизистых оболочек полости рта, при этом бактериологически и методом ПЦР из крови возбудитель выявлен не был. Данный факт позволяет рассматривать орофарингеальную форму как локализовнную. У больного интестинальной формой сибирской язвы из крови, рвотных масс и перитонеальной жидкости была выделена культура возбудителя.

Анализ лейкоцитарной формулы у пациентов с орофарингеальной формой сибирской язвы показал, что у 36,4% (4 человека) отмечался лейкоцитоз, у 81,8% (9 человек) был выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и у 54,5 (6 человек) наблюдалось развитие анэозинофилии.

У больных орофарингеальной формой сибирской язвы было установлено повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотранферазы — у 63,6% (7 человек), гипоальбуминемия — 36,4% (4 человека), повышение уровня общего билирубина — 18,2% (2 человека)). Также у этих больных было отмечено снижение уровня гематокрита (у 27,3% — 3 человека) и тромбоцитов (у 63,6% — 7 человек). При проведении УЗ-исследования у больных орофарингеальной формой сибирской язвы отмечались УЗ-признаки реактивных изменений паренхимы печени и умеренная гепатомегалия.

У больного интестинальной формой при проведении лабораторного обследования был выявлен выраженный лейкоцитоз (лейкоциты 32,89/мл), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 8%, сегментоядерные нейтрофилы 74%, моноциты 11%, лимфоциты 7%), метаболический ацидоз (BE — 11,4, pCO_2 32,4, pH 7,263).

Таким образом, клинические проявления поражения гастроинтестинального тракта при сибирской язве протекают в двух формах — локализованной орофарингеальной форме и интестинальной форме, характеризовавшейся в данном исследовании септическим течением.

Для орофарингеальной формы характерны развитие преимущественно тяжелых форм заболевания, выраженные лихорадочная реакция и интоксикационный синдром, поражение слизистых в виде гингивита, фарингита и тонзиллита, а также наличие отека подкожно-жировой клетчатки, безболезненного при пальпации, тестоватой на ощупь консистенции. При подозрении на орофарингеальную форму сибирской язвы наряду с общепринятыми методами (бактериологический, серологический) целесообразно проводить ПЦР-диагностику биологического материала соскобов со слизистой оболочки полости рта.

Для интестинальной формы сибирской язвы характерно прогрессивное нарастание интоксикационного синдрома, наличие рвоты, болей в животе, которое может не сопровождаться изменением частоты и консистенции стула. Для данной формы инфекции остается высоким риск развития летального исхода. При подозрении на данную форму сибирской язвы целесообразно осуществлять этиологическую диагностику всеми возможными методами (бактериологический, серологический, ПЦР-диагностику) с использованием любого доступного биологического материала (кровь, рвотные массы и т. п.). ■

Литература

1. *Покровский В. И., Черкасский Б. Л.* Сибирская язва // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. № 2. С. 57–60.
2. *Friedlander A. M.* Clinical aspects, diagnosis and treatment of anthrax // J Appl Microbiol. 1999, Aug; 87 (2): 303.
3. *Fasanella A.* Bacillus anthracis, virulence factors, PCR, and interpretation of results // Virulence. 2013, Nov 15; 4 (8): 659–660. Published online 2013 Sep 25. DOI: 10.4161/viru.26517 PMCID: PMC3925694.
4. *Ringertz S. H., Hoiby E. A., Jensenius M.* et al. Injectional anthrax in a heroin skin-popper // Lancet. 2000. Vol. 356 (9241). P. 1574–1575.
5. *Katharios-Lanwermeyer S., Holty J. E., Person M., Sejvar J., Haberling D., Tubbs H., Meaney-Delman D., Pillai S. K., Hupert N., Bower W. A., Hendricks K.* Identifying Meningitis During an Anthrax Mass Casualty Incident: Systematic Review of Systemic AnthraxSince 1880 // Clin Infect Dis. 2016, Jun 15; 62 (12): 1537–1545. DOI: 10.1093/cid/ciw184. Epub 2016 Mar 29.
6. *Sirisanthana T., Navachareon N., Tharavichitkul P., Sirisanthana V., Brown A. E.* Outbreak of oral-oropharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with Bacillus anthracis // Am J Trop Med Hyg. 1984, Jan; 33 (1): 144–150.
7. *Sirisanthana T., Brown A. E.* Anthrax of the gastrointestinal tract // Emerg Infect Dis. 2002, Jul; 8 (7): 649–651.
8. *Wendy D.* Lamothe Gastrointestinal Anthrax in New Hampshire: A 2009 // Case Report Labmedicine. 2011; 42 (6): 363–368.
9. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная медицинская статистика. М.: Гэотар-Мед, 2010. 169 с.

Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени

Е. Ю. Плотникова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Т. Ю. Грачева, *доктор медицинских наук, профессор*
Е. А. Ержанова

ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ, *Кемерово*

Резюме. Кишечная флора идентифицируется как регулятор энергетического гомеостаза и липогенеза, ее нарушение может приводить к ожирению и связанным с ним заболеваниям обмена веществ. Рассмотрены доказательства, указывающие на прямую связь между микрофлорой кишечника и неалкогольной жировой болезнью печени.
Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, синдром избыточного бактериального роста, ожирение, пробиотики.

Abstract. Intestinal flora is identified as a regulator of energetic homeostasis and lipogenesis, its disorders can lead to obesity and related metabolic diseases. The evidence of direct relation between intestinal microflora and non-alcohol fat hepatic disease was considered.
Keywords: non-alcohol fat hepatic disease, hepatic steatosis, steatohepatitis, syndrome of excessive bacterial growth, obesity, probiotics.

Эпидемия ожирения сегодня во всем мире [1, 2] привела к резкому увеличению нарушений обмена веществ, таких как резистентность к инсулину, сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [3]. Заболеваемость НАЖБП продолжает расти с оценками популяционной распространенности в пределах от 17% до 33%, что делает ее наиболее частой причиной хронического заболевания печени. Распространенность НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с ожирением составляет около 75% и 19% соответственно и может достигать 93% и 26–49% при патологическом ожирении [4]. Механизмы, участвующие в увеличении веса и развитии ожирения, многочисленны и сложны, а современные исследования продолжают выявлять новые факторы риска. В последние несколько лет очень подробно обсуждается потенциальная роль кишечной микрофлоры в регуляции массы тела [5, 6].

Кишечная флора в настоящее время рассматривается в качестве основного метаболического внутреннего органа, состоящего из более 1014 микроорганизмов и содержащего второй геном (названный метагеномом), который в 100–400 раз больше, чем у людей [7]. Независимые крупномасштабные исследования [8] и связанные с ними проекты, такие как Human Microbiome Project [9] или MetaHit consortium [7], совершили крупный прорыв в понимании состава микрофлоры и ее функций в различных патологических условиях. Полученные данные свидетельствуют о важном влиянии кишечной микрофлоры на здоровье [10] и на патогенез определенных воспалительных и метаболических [11] заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа [12] и ожирение.

Недавние публикации также указывает на потенциальную роль микрофлоры в развитии НАЖБП. Неалкогольная жировая болезнь печени является серьезным заболеванием, которое может привести к циррозу или раку печени [13] и смерти, связанной с болезнью печени. Кроме того, данные показывают, что НАЖБП коррелирует с увеличением оценок риска сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько небольших исследований предположили, что НАЖБП индуцирует не только повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от обычных факторов риска [14, 15] и других компонентов метаболического синдрома, но также и повышает риск смерти, связанный с ней [16].

Так как печень и кишечник связаны анатомически через печеночную портальную систему, кишечная микрофлора и ее метаболические побочные продукты могут влиять на печеночную патологию [17].

Желудочно-кишечный тракт содержит в себе наибольшее количество бактерий человеческого организма, которые имеют разнообразные физиологические функции, в том числе играют активную роль в метаболизме глюкозы и липидов. В кишечнике человека и животных обитают девять фил бактерий *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Cyanobacteria*, *Deferribacteres*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Tenericutes*, *TM7* и *Verrucomicrobia* [18]. Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных фила: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. *Firmicutes*

[1] Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

Таблица

Изменения микробного пейзажа по исследованиям кала генетическими методами при НАЖБП

Объекты сравнения	Вариации микробиоты	Методы исследования	Ссылки
Взрослые Цирроз печени не-НАЖБП (n = 81) в сравнении с циррозом НАЖБП (n = 2)	↑ *Bacterioidaceae* ↑*Porphyromonadaceae* ↓ *Veillonellaceae*	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[21]
Взрослые Здоровые (n = 17) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↓ *Bacteroidetes*	КПЦР	[22]
Взрослые Стеатогепатоз (n = 11) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↓ *Bacteroidetes* ↑ *C. coccoides*	КПЦР	[22]
Взрослые Здоровые (n = 30) в сравнении с ожирением и НАЖБП (n = 30)	↑ *Veillonellaceae* ↑ *Kiloniellaceae* ↑ *Pasteurellaceae* ↑ *Lactobacillaceae* ↑ *Lachnospiraceae* ↓ *Ruminococcaceae* ↓ *Porphyromonadaceae* ↑ *Lactobacillaceae _Lactobacillus* ↑ *Lachnospiraceae_Dorea* ↑ *Lachnospiraceae_Robinsoniella* ↑ *Lachnospiraceae_Roseburia* ↓ *Ruminococcaceae_Oscillibacter*	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[20]
Дети Ожирение (n = 25) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↑ *Enterobacteriaceae* ↑ *Enterobacteriaceae_Escherichia*	16S рРНК МТ Пиросеквенирование	[23]
Дети Здоровые (n = 16) в сравнении с НАСГ (n = 22)	↑ *Enterobacteriaceae* ↑ *Enterobacteriaceae_Escherichia* ↓ *Bifidobacteriaceae_Bifidobacterium* ↓ *Bifidobacteriaceae* ↑ *Prevotellaceae* ↑ *Prevotellaceae_Prevotella* ↓ *Rikenellaceae* ↓ *Rikenellaceae_Alistipes* ↑ *Clostridiales XI_Peptoniphilus* ↓ *Lachnospiraceae* ↓ *Lachnospiraceae_Blautia* ↓ *Lachnospiraceae_Coprococcus* ↓ *Eubacteriaceae_Eubacterium* ↓ *Lachnospiraceae_Roseburia* ↓ *Ruminococcaceae* ↓ *Ruminococcaceae_Oscillospira* ↓ *Ruminococcaceae_Ruminococcus* ↓ *Ruminococcaceae_Unclassified* ↑ *Alcaligenaceae*		[23]

является самым густонаселенным бактериальным филом, способным производить ряд короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и включает в себя 250 родов, таких как *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Mycoplasma* и *Clostridium*. *Bacteroidetes* включает 20 родов, наиболее распространенным из которых являются *Bacteroides*.

На уровне фил у пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется подобное увеличение *Bacteroidetes* и снижение *Firmicutes* по сравнению со здоровыми людьми. Прогрессивное увеличение *Proteobacteria* по сравнению со здоровыми людьми в группах с ожирением и НАСГ является единственным филом с существенной разницей у пациентов с ожирением и НАСГ. Снижение *Firmicutes* при ожирении и НАСГ в основном объясняется снижением представительства двух семей: *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, с наибольшим сокращением родов *Blautia* и *Faecalibacterium*. Увеличение *Proteobacteria* в основном объясняется увеличением количества *Enterobacteriaceae*, особенно *Escherichia*, которые прогрессивно увеличивались со значительной разницей от ожирения до НАСГ. В табл. представлены результаты ряда исследований, в которых изучался состав микрофлоры у больных со стеатозом печени или стеатогепатитом на фоне ожирения. Увеличивается количество кишечных бактерий-продуцентов этанола, а концентрация этанола в сыворотке крови значительно повышается у больных НАСГ, по сравнению с пациентами с ожирением или со здоровыми людьми [19, 20]. Эндогенный синтез этанола, возможно, в свою очередь, способствует образованию свободных жирных кислот и окислительного стресса, что еще больше подчеркивает потенциальную роль бактерий-продуцентов этанола в патогенезе НАЖБП [20].

В ряде исследований увеличение фила *Firmicutes* приводит к увеличению конечных продуктов ферментации, таких как КЦЖК. Эти КЦЖК в свою очередь играют важную роль в регуляции аппетита, а также действуют в качестве сигнальных молекул [24, 25]. Некоторые КЦЖК, такие как пропионат и ацетат, могут связываться с G-белком рецепторов (GPCRs), индуцируя высвобождение пептида YY (PYY) [26]. PYY является гормоном энтероэндокринных клеток, который подавляют моторику кишечника и повышает усвоение питательных веществ, а повышение КЦЖК способствует увеличению поглощения калорий за счет стимулирования PYY, что приводит к ожирению. Кроме того, избыток КЦЖК преобразуется в триглицериды в печени, которые

могут привести к жировой дистрофии печени [25]. Эти исследования предполагают дальнейшие терапевтические подходы к лечению ожирения путем воздействия на эту специфическую кишечную флору [19]. Эти «типичные» изменения микрофлоры кишечника при ожирении однако не были найдены всеми исследователями. Schwiertz и соавт. сообщили о сокращении соотношения *Firmicutes* к *Bacteroidetes* при ожирении у взрослых по сравнению со здоровыми людьми [27]. В 2011 г. M. Arumugam и соавт. изучали филогенетический состав 39 образцов фекалий у лиц 6 национальностей и обнаружили, что не было никакой корреляции между индексом массы тела и отношением *Firmicutes/Bacteroidetes* [28]. С другой стороны, идентификация трех полученных метагеномных функциональных биомаркеров, которые сильно коррелировали с индексом массы тела (ИМТ), свидетельствовали о том, что различия на уровне фил, вероятно, менее важны, чем метагеномные на основе функциональных аспектов [27, 28].

Детальный анализ показал, что при диете с высоким содержанием жира увеличились колонии некоторых грамотрицательных бактерий, таких как *Desulfovibrionaceae* и *Enterobacteriaceae* [29, 30]. Эти бактерии принадлежат к немногочисленному филу *Proteobacteria*, но они являются потенциальным источником липополисахаридов (ЛПС) [31, 32]. Кроме того, *Desulfovibrionaceae* могут нарушать кишечный барьер [33], способствуя патогенезу НАЖБП, даже в небольших количествах. Эксперименты показывают, что ЛПС стимулируют toll-подобные рецепторы (TLRs) — TLRs4 при низких концентрациях по сравнению с лигандом TLRs2. Таким образом, даже небольшие популяции микрофлоры кишечника могут участвовать в воспалении печени при диете с высоким содержанием жира.

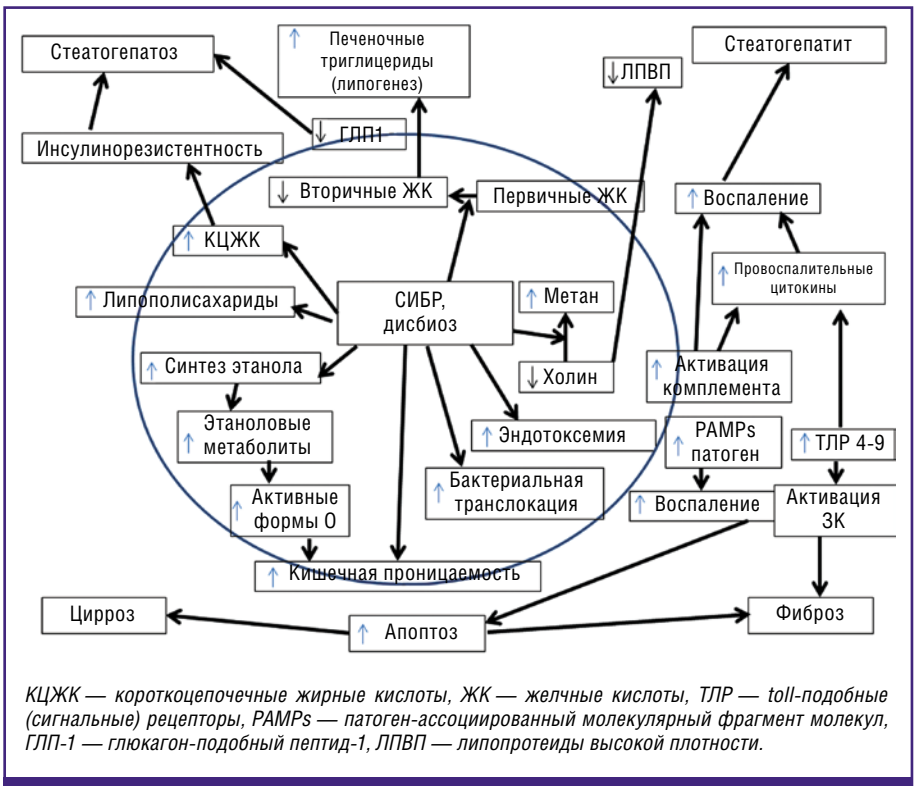
Proteobacteria представляет собой фил грамотрицательных бактерий и включает в себя несколько патогенных видов, таких как *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio parahaemolyticus* и *Helicobacter pylori*. У тучных людей количество *Proteobacteria* увеличивается. С другой стороны, фил *Proteobacteria* также увеличивается после бариатрических операций [34]. Поскольку фил *Proteobacteria* включает в себя как полезные, так и патогенные бактерии, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль *Proteobacteria* в развитии НАЖБП.

Фил *Verrucomicrobia* включает муцин-разрушающие бактерии *Akkermansia muciniphila*, проживающие в слизистом слое кишечника, которые составляют 3–5% от микробного сообщества у здоровых людей [35]. Недавние исследования показали, что доля *Akkermansia muciniphila* снижается при ожирении и обратно коррелирует с массой тела у грызунов и человека [36, 37]. Увеличение количества *Akkermansia muciniphila* приводит к похудению, снижению уровня сывороточных ЛПС, улучшает функцию кишечного барьера, уменьшает резистентность к инсулину за счет увеличения синтеза кишечных каннабиноидов и пептидов. N. R. Shin и соавт. [38] выявили, что метформин способствует повышению численности *Akkermansia muciniphila*. Кроме того, бариатрические операции также способствуют повышению уровня *Akkermansia muciniphila* [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что *Akkermansia muciniphila* имеет хороший пробиотический потенциал.

Как было отмечено ранее, ожирение и диеты с высоким содержанием жира связаны со значительным снижением грамотрицательных *Bacteroidetes* и пропорциональны увеличению грамположительных *Firmicutes* [39, 40]. Это изменение микрофлоры кишечника представляет собой значительный сдвиг в балансе грамотрицательных и грамположительных бактерий, который имеет потенциал для изменения вторичной воспалительной активности по отношению к активации TLRs.

Toll-подобные (сигнальные) рецепторы часто представляют собой первую линию «обороны», основанную на распознавании различных микробных сигналов по их клеточной поверхности. В печени TLRs являются важной частью иммунного контроля, так как портальная система может потенциально быть значительным источником микробных продуктов, а любое нарушение иммунного баланса может привести к активации воспаления в печени. Определены четыре основных TLRs, участвующих в патогенезе НАЖБП и НАСГ: TLR2 определяет пептидогликан и липотейхоевую кислоту, которые являются компонентами грамположительных стенок бактериальных клеток; TLR4 распознают липополисахариды из грамотрицательных бактерий; TLR5 рецепторы чувствительны к бактериальному флагеллину; TLR9 распознает неметильные фрагменты CpG-динуклеотидов в бактериальной ДНК [18].

Фактически связь между микрофлорой кишечника и TLRs является мультифокальной, хотя ключевыми факторами являются изменения состава кишечной микрофлоры наряду с повышенной кишечной проницаемостью. Эти факторы были продемонстрированы в моделях грызунов с помощью различных диет, в том числе с высоким содержанием жиров (ВСЖД), метионин-холин-дефицитной диеты (МХДД), а также холин-дефицитной аминокислотной диеты (ХДАД) [18]. Было показано, что у грызунов, получавших диету с высоким содержанием жиров, увеличилось воспаление через индукцию TLRs4. Этот фактор приводил к повышенной кишечной проницаемости и повышению уровня эндотоксина, которые способствовали дальнейшему прогрессированию ожирения. Этот эффект не был воспроизводимым при ВСЖД у TLRs4-дефицитных мышей [41]. Кроме того, ряд других исследований показал, что TLRs4-мутантные мыши были устойчивы к развитию НАЖБП [42, 43]. Подобные модели с использованием метионин холин-дефицитной диеты были способны индуцировать НАСГ, о чем свидетельствует повышение накопления триглицеридов в печени, активация перекисного окисления липидов, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) и маркеров фиброза печени. У мышей, дефицитных по TLRs4 и его корецептору MD-2 (миелоидного фактора дифференцировки), помещенных на диету МХДД, повышения этих факторов воспаления не было. Авторы этого исследования свидетельствуют о том, что эти результаты демонстрируют определенную роль в распознавания ЛПС через TLRs4 и MD-2 индукцию стеатоза и фиброза печени в модели НАСГ у мышей [44]. Этот вывод подтверждается несколькими моделями мышей с НАЖБП, у которых инъекции ЛПС способствовали дальнейшему усилению поражения печени за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов [45, 46]. Данные результаты очень важны, поскольку уровень ЛПС также повышен у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП [18].



КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ЖК — желчные кислоты, ТЛР — toll-подобные (сигнальные) рецепторы, PAMPs — патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул, ГЛП-1 — глюкагон-подобный пептид-1, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Рис. **Схема формирования неалкогольной жировой болезни печени при кишечном дисбиозе**

Желчные кислоты синтезируются из холестерина в гепатоцитах, концентрируются в желчном пузыре и секретируются в двенадцатиперстную кишку во время пищеварения. Более 95% желчных кислот в тонкой кишке всасываются в подвздошной кишке посредством трансмиттеров желчных кислот или их пассивной диффузии, а затем повторно через воротную вену в печень [47]. Способствуя всасыванию жиров, холестерина и жирорастворимых витаминов в желудочно-кишечном тракте, желчные кислоты также функционируют в качестве сигнальных молекул, которые модулируют различные физиологические процессы. К ним относятся гомеостаз метаболизма самих желчных кислот, а также метаболизм липопротеидов и глюкозы за счет регуляции ядерных рецепторов, таких как фарнезоидный рецептор X (FXR), G-белок-связанные мембранные рецепторы TGR5 и некоторые другие [48, 49]. Таким образом, желчные кислоты и их метаболиты играют решающую роль в поддержании гомеостаза триглицеридов, холестерина и глюкозы в печени. Дисрегуляция гомеостаза желчных кислот и регулируемых ими сигнальных путей способствует возникновению НАЖБП [47].

Желчные кислоты обладают потенциальной антимикробной активностью, в то же время микрофлора кишечника также производит серьезное влияние на метаболизм желчных кислот. Холевая (CA) и хенодеоксихолевая кислоты (CDCA) в основном синтезируются в печени человека. Синтезированные желчные кислоты конъюгируются с глицином или таурином в гепатоцитах и секретируются в двенадцатиперстную кишку, затем в значительной степени деконъюгируются и метаболизируются в различные формы (вторичные и третичные) желчных кислот кишечной микрофлорой [50]. Изменения обмена веществ в сторону ожирения вызываются в том числе и изменением состава желчных кислот, связанным с нарушением микрофлоры кишечника. А нарушение соотношения пула желчных кислот приводит к изменению микробного пейзажа кишечника, что в свою очередь способствует формированию НАЖБП путем воздействия на липидный и энергетический обмен [51].

FXR является центральным модулятором обмена желчных кислот и липидов в печени и кишечнике [52]. Кишечная флора может изменять активность FXR в кишечнике, влияя на метаболизм липидов в печени [53, 54]. В недавнем исследовании C. Jiang и соавт. установили связь между микрофлорой кишечника и образованием НАЖБП на мышиной модели. Животных кормили едой с высоким содержанием жиров и антибиотиками с целью нарушения состава микрофлоры кишечника. Исследователи обнаружили, что антибиотики уменьшали развитие НАЖБП, которое сопровождалось изменениями в составе желчных кислот и ингибированием кишечной сигнализации FXR [55]. Кроме того, у мышей с нарушением FXR кишечника меньше накапливались триглицериды в печени при диете с высоким содержанием жиров, по сравнению с контрольными мышами. Дальнейшие исследования показали устойчивость к диете с высоким содержанием жира, индуцирующей НАЖБП, в кишечнике специфических FXR-нокаутных мышей наблюдалось подавление липогенеза. Исследование предположило, что кишечные FXR могут быть новым объектом для терапии НАЖБП, а изменение микрофлоры кишечника является необходимым этапом в этом процессе. Тем не менее, до сих пор остается спорным вопрос о роли FXR в формировании НАЖБП. Делеция (хромосомные перестройки, при которых происходит потеря участка хромосомы) FXR в различных органах приводит к значительному накоплению в печени циркулирующих триглицеридов и дислипидемии [56]. Таким образом, кишечная микробная модуляция FXR обуславливает влияние микрофлоры кишечника на липидные сигнальные пути.

Холин является важным фосфолипидным компонентом клеточных мембран и ключевым компонентом метаболизма жиров в печени, способствует транспорту липидов из печени [57]. Холин-дефицитные диеты способствуют формированию стеатоза печени, который является обратимым на фоне инфузии холина [58]. Ферменты, вырабатываемые кишечной флорой, катализируют превращение диетического холина в токсичные метиламины (диметиламин и триметиламин). Метаболизм в печени этих аминов и их превращение в триметиламин-N-оксид может вызвать воспаление печени [59]. M. D. Spencer и соавт. показали, что различия в уровнях *Gammaproteobacteria* и *Erysipelotrichi* фекальной микрофлоры человека были напрямую связаны с жировой дистрофией печени на фоне дефицита холина [60]. Следовательно, дисбиоз кишечника может способствовать формированию НАСГ как за счет сни-

жения уровня холина, так и за счет увеличения токсичных метиламинов [61].

Комплексная схема различных звеньев патогенеза НАЖБП, связанных с кишечным дисбиозом, представлена на рис.

Приведенные выше доказательства участия кишечной микрофлоры в развитии НАЖБП обеспечивают важное обоснование для разработки стратегий воздействий на микрофлору кишечника, ориентированных на предотвращение или лечение НАЖБП. Наиболее часто используемые способы вмешательства в кишечную флору включают пробиотики, пребиотики и синбиотики, лечение энтеросептиками, в том числе антибиотиками.

Энтеросептики и антибиотики применяются для кишечной деконтаминации при СИБР. Основные антибактериальные препараты, которые применяются для лечения СИБР, — α-рифаксимин, метронидазол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, висмута трикалия дицитрат [62, 63].

В качестве адъювантной терапии СИБР целесообразно использовать препараты висмута. Благодаря известным антидиарейным свойствам, соединения висмута широко используются для лечения эпизодических поносов у детей и взрослых на протяжении целого столетия [64–67].

В дополнение к своим антибактериальным свойствам [68], висмут также обладает противовоспалительными эффектами [69] при прохождении по кишечнику. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие роль висмута в ингибировании активности индуцируемой синтазы оксида азота в эпителиальных клетках кишечника, а также в индукции гемоксигеназы-1, тем самым обуславливая терапевтический эффект при воспалительных и окислительных реакциях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника [70]. Еще одно экспериментальное исследование показало способность висмута поглощать кислород свободных радикалов в контексте химических повреждений слизистой желудка [71]. Учитывая эти антибактериальные и противовоспалительные механизмы, можно теоретически предположить, что висмут должен играть определенную роль в патогенетическом лечении СИБР, острой и хронической диареи, как антибактериальный и антитоксический агент [72]. Активным действующим веществом препарата Новобисмол® является висмута трикалия дицитрат, который может рекомендоваться для комплексной энтеросептической терапии СИБР [73].

Различные штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* являются наиболее широко используемыми бактериями-пробиотиками [64]. Манипуляции с бактериальной флорой приводят к снижению продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерферон-гамма и др.) с помощью понижающей регуляции фактора NF-kB (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) и уменьшают окислительный стресс. Прием пробиотиков снижает активность уреазы бактериальной микрофлоры, уменьшает фекальное значение pH, снижает аминокислотную ферментацию и адсорбцию аммиака. Пробиотики могут уменьшать уровень аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), улучшать состояние липидемии (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) у больных НАЖБП [65–67]. Пробиотики улучшают гистологические показатели печени, а также уменьшают общее содержание жирных кислот в печени на животных моделях при НАЖБП. Терапия пробиотиками с изменением образа жизни значительно снижает оценку фиброза печени по эластографии в динамике по сравнению с плацебо у пациентов с НАЖБП [68]. Пероральный прием пробиотиков рекомендуется для профилактики и лечения ожирения, резистентности к инсулину, диабете 2-го типа и НАЖБП. В качестве адъювантной терапии пробиотические комбинации с метформином могут понизить печеночные аминотрансферазы лучше, чем прием только метформина у пациентов с НАСГ [69, 70].

Интересные клинические данные получены в недавнем метаанализе с участием 134 пациентов в четырех рандомизированных контролируемых исследованиях по приему пробиотиков (включая виды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*) для лечения НАЖБП или НАСГ [71]. По сравнению с плацебо, пробиотики значительно уменьшили уровни сывороточных аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и фактора некроза опухоли-альфа. С другой стороны, не было получено никаких существенных изменений в индексе массы тела, уровне глюкозы или холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови на фоне приема пробиотиков.

Оптимальным выбором для лечения НАЖБП может стать Максилак® — синбиотик, который содержит в одной капсуле 4,5 миллиарда КОЕ (колониеобразующая единица бактерий) 9 культур кишечных бактерий: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium bifidum*, и пребиотик — олигофруктозу.

Содержащиеся в составе Максилак® *Lactobacillus* подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. *Bifidobacterium*, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы пристеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета, снижению pH пищевой массы. Пребиотик — олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций желудочно-кишечного тракта.

Благодаря применению инновационной технологии производства MURE® (Multi Resistant Encapsulation), бактерии, присутствующие в Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность. Более того, благодаря данной технологии, большая часть пробиотических бактерий попадает в кишечник, а не инактивируется в желудке, что положительно сказывается на восстановлении кишечной микрофлоры, так как концентрация колоний микроорганизмов возрастает на пути от желудка к толстой кишке, достигая там своего максимума. Таким образом, бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterim* попадают

к очагу заболевания, где и начинают проявлять свое действие.

Отдельное внимание уделяется фекальной трансплантации микрофлоры (FMT). FMT был впервые использован в Китае более 1500 лет назад [72]. Vrieze и соавт. сообщили о 18 больных с метаболическим синдромом, перенесших фекальную трансплантацию от здоровых добровольцев с нормальным индексом массы тела. Через шесть недель после FMT у них наблюдалось значительное увеличение чувствительности к инсулину вместе с увеличением уровня бутират-продуцирующей кишечной микрофлоры [73]. Подобные манипуляции с кишечной микрофлорой сегодня проводятся повсеместно, в том числе и у пациентов с метаболическим синдромом и его компонентами.

Таким образом, в настоящее время результаты последних исследований показывают, что существуют характерные изменения кишечной микрофлоры, затрагивающие сигнальные пути и иммунные реакции, которые играют определенную роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Очевидно, что микрофлора кишечника может быть потенциальной эффективной терапевтической мишенью для улучшения результатов лечения у пациентов с НАЖБП. Терапия СИБР при НАЖБП должна быть комплексной и включать в себя лечение основного заболевания, нормальное питание и курсовые санации кишечника с применением антибиотиков, энтеросептиков (Новобисмол®), а затем длительное восстановление микрофлоры с помощью пробиотических комплексов. Препаратом выбора может быть пробиотический препарат Максилак®, который высокоэффективен в комплексе лечения заболеваний различных заболеваний и содержит очень высокое количество КОЕ девяти основных видов бактерий в одной капсуле. ■

Литература

1. *Pender J. R., Pories W. J.* Epidemiology of obesity in the United States // Gastroenterol Clin North Am. 2005; 34: 1–7.
2. *Flegal K. M., Carroll M. D, Ogden C. L., Curtin L. R.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 // JAMA. 2010; 303: 235–241.
3. *Younossi Z. M., Otgonsuren M., Venkatesan C., Mishra A.* In patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk for mortality while metabolically normal individuals are not // Metabolism. 2013; 62 (3): 352–360.
4. *Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004; 40 (6): 1387–1395.
5. *Million M., Raoult D.* The role of the manipulation of the gut microbiota in obesity // Curr Infect Dis Rep. 2013; 15: 25–30.
6. *Aqel B., DiBaise J. K.* Role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease // Nutrition in Clinical Practice. 2015; 7 (30): 780–786.
7. *Qin J., Li R., Raes J.* et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. 2010; 464: 59–65.
8. *Weinstock G. M.* Genomic approaches to studying the human microbiota // Nature. 2012; 489: 250–256.
9. *Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M., Fraser-Liggett C. M., Knight R., Gordon J. I.* The human microbiome project // Nature. 2007; 449: 804– 810.
10. *Thomas L. V., Ockhuizen T.* New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report // Br J Nutr. 2012; 107 (Suppl 1): S1–13.
11. *Harris K., Kassis A., Major G., Chou C. J.* Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders? // J Obes. 2012; 2012: 879-11-51.
12. *Serino M., Luche E., Gres S.* et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota // Gut. 2012; 61: 543–553.
13. *Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H.* Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference // Hepatology. 2003; 37: 1202–1219.
14. *Targher G.* Non-alcoholic fatty liver disease as a determinant of cardiovascular disease // Atherosclerosis. 2007; 190: 18–19.
15. *Bhatia L. S., Curzen N. P., Calder P. C., Byrne C. D.* Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? // Eur Heart J. 2012; 33: 1190–1200.
16. *Soderberg C., Stal P., Askling J.* et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // Hepatology. 2010; 51: 595–602.
17. *Wieland A., Frank D. N., Harnke B., Bambha K.* Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther. 2015; 24.
18. *Miura K., Ohnishi H.* Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2014, Jun 21; 20 (23): 7381–7391.
19. *Mouzaki M., Comelli E. M., Arendt B. M., Bonengel J., Fung S. K.* et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2013; 58: 120–127.
20. *Zhu L., Baker S. S., Gill C., Liu W., Alkhouri R.* et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH // Hepatology. 2012; 57: 601–609.
21. *Tremaroli V., Backhed F.* Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // Nature. 2012; 489: 242–249.
22. *Wigg A. J., Roberts-Thomson I. C., Dymock R. B., McCarthy P. J., Grose R. H., Cummins A. G.* The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gut. 2001; 48: 206–211.
23. *Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palu G.* et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292: G518–G525.
24. *Gangarapu V., Ince A. T., Baysal B.* Role of gut microbiota: obesity and NAFLD // Turk J Gastroenterol. 2014; 25: 133–140.
25. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Gut microbiota as a regulator of energy homeostasis and ectopic fat deposition: mechanisms and implications for metabolic disorders // CurrOpinLipidol. 2010; 21: 76–83.
26. *Tilg H., Kaser A.* Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction // J Clin Invest. 2011; 121: 2126–2132.
27. *Schwiertz A., Taras D., Schäfer K., Beijer S., Bos N. A.* et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // Obesity (Silver Spring). 2010; 18: 190–195.
28. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T.* et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011; 473: 174–180.
29. *Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A. M., Fava F., Tuohy K. M., Chabo C.* et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // Diabetes. 2007; 56: 1761–1772.
30. *Bäckhed F., Ley R. E., Sonnenburg J. L., Peterson D. A., Gordon J. I.* Host-bacterial mutualism in the human intestine // Science. 2005; 307: 1915–1920.
31. *Loubinoux J., Mory F., Pereira I. A., Le Faou A. E.* Bacteremia caused by a strain of Desulfovibrio related to the provisionally named Desulfovibrio fairfieldensis // J Clin Microbiol. 2000; 38: 931–934.
32. *Weglarz L., Dzierzewicz Z., Skop B., Orchel A., Parfiniewicz B., Wiśniowska B., Swiatkowska L., Wilczok T.* Desulfovibrio desulfuricans lipopolysaccharides induce endothelial cell IL-6 and IL-8 secretion and E-selectin and VCAM-1 expression // Cell Mol Biol Lett. 2003; 8: 991-10-03.
33. *Beerens H., Romond C.* Sulfate-reducing anaerobic bacteria in human feces // Am J Clin Nutr. 1977; 30: 1770–1776.
34. *Liou A. P., Paziuk M., Luevano J. M., Machineni S., Turnbaugh P. J., Kaplan L. M.* Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity // Sci Transl Med. 2013; 5: 178 ra41.

35. *Belzer C., de Vos W. M.* Microbes inside — from diversity to function: the case of Akkermansia // ISME J. 2012; 6: 1449–1458.
36. *Karlsson C. L., Onnerfält J., Xu J., Molin G., Ahrné S, Thorngren-Jerneck K.* The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight // Obesity (Silver Spring). 2012; 20: 2257–2261.
37. *Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J. P., Druart C., Bindels L. B., Guiot Y., Derrien M., Muccioli G. G., Delzenne N. M.* et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 9066–9071.
38. *Shin N. R., Lee J. C., Lee H. Y., Kim M. S., Whon T. W., Lee M. S., Bae J. W.* An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice // Gut. 2014; 63: 727–735.
39. *Ley R. E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C., Knight R. D., Gordon J. I.* Obesity alters gut microbial ecology // Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 11070–11075.
40. *Goel A., Gupta M., Aggarwal R.* Gut microbiota and liver disease // J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29: 1139–1148.
41. *Kim K. A., Gu W., Lee I. A., Joh E. H., Kim D. H.* High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway // PLoS One. 2012; 7: e47713.
42. *Rivera C. A., Adegboyega P., van Rooijen N., Tagalicud A., Allman M.* et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // J Hepatol. 2007; 47: 571–579.
43. *Poggi M., Bastelica D., Gual P., Iglesias M. A., Gremeaux T.* et al. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet // Diabetologia. 2007; 50: 1267–1276.
44. *Csak T., Velayudham A., Hritz I., Petrasek J., Levin I.* et al. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol. 2001; 300: G433–441.
45. *Imajo K., Fujita K., Yoneda M., Nozaki Y., Ogawa Y.* et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling // Cell Metab. 2012; 16: 44–54.
46. *Kudo H., Takahara T., Yata Y., Kawai K., Zhang W.* et al. Lipopolysaccharide triggered TNF-alpha-induced hepatocyte apoptosis in a murine non-alcoholic steatohepatitis model // J Hepatol. 2009; 51: 168–175.
47. *Fuchs C., Claudel T., Trauner M.* Bile acid-mediated control of liver triglycerides // Semin. Liver Dis. 2013; 33: 330–342.
48. *Hylemon P. B., Zhou H. P., Pandak W. M., Ren S. L., Gil G., Dent P.* Bile acids as regulatory molecules // J. Lipid Res. 2009; 50: 1509–1520.
49. *Claudel T., Staels B., Kuipers F.* The Farnesoid X receptor — A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism // Arterioscler. Thromb. Vasc. 2005; 25: 2020–2031.
50. *Ridlon J. M., Kang D. J., Hylemon P. B.* Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria // J. Lipid Res. 2006; 47: 241–259.
51. *Yokota A., Fukiya S., Islam K. B., Ooka T., Ogura Y., Hayashi T., Hagio M., Ishizuka S.* Is bile acid a determinant of the gut microbiota on a high-fat diet? // Gut Microbes. 2012; 3: 455–459.
52. *Matsubara T., Li F., Gonzalez F. J.* FXR signaling in the enterohepatic system // Mol. Cell. Endocrinol. 2013; 368: 17–29.
53. *Sayin S. I., Wahlstrom A., Felin J., Jantti S., Marschall H. U., Bamberg K., Angelin B., Hyotylainen T., Oresic M., Backhed F.* Gut Microbiota Regulates Bile Acid Metabolism by Reducing the Levels of Tauro-β-muricholic Acid, a Naturally Occurring FXR Antagonist // Cell Metab. 2013; 17: 225–235.
54. *Li F., Jiang C. T., Krausz K. W., Li Y. F., Albert I., Hao H. P., Fabre K. M., Mitchell J. B., Patterson A. D., Gonzalez F. J.* Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity // Nat. Commun. 2013; 4: 12–15.
55. *Jiang C., Xie C., Li F., Zhang L., Nichols R. G., Krausz K. W., Cai J., Qi Y., Fang Z. Z., Takahashi S.* et al. Intestinal farnesoid X receptor signaling promotes nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Investig. 2015; 125: 386–402.
56. *Zhang Y., Lee F. Y., Barrera G., Lee H., Vales C., Gonzalez F. J., Willson T. M., Edwards P. A.* Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103: 1006–1011.
57. *Vance D. E.* Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis // Curr Opin Lipidol. 2008; 19: 229–234.
58. *Buchman A. L., Dubin M. D., Moukarzel A. A.* et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation // Hepatology. 1995; 22: 1399–403.
59. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B. J.* et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // Nature. 2011; 472: 57–63.
60. *Spencer M. D., Hamp T. J., Reid R. W., Fischer L. M., Zeisel S. H., Fodor A. A.* Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency // Gastroenterology. 2011; 140: 976–986.
61. *Corbin K. D., Zeisel S. H.* Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression // Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28: 159–165.
62. *Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В., Грачева Т. Ю.* Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста? // Лечащий Врач. 2016; 8: 6–14.
63. *Плотникова Е. Ю., Сухих А. С.* Препараты висмуты в практике врача // Лечащий Врач. 2016; 2: 60–66.
64. *Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M., Vajro P.* Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2014; 20: 15518–15531.
65. *Nabavi S., Rafraf M., Somi M. H., Homayouni-Rad A., Asghari-Jafarabadi M.* Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease // J Dairy Sci. 2014; 97: 7386–7393.
66. *Haque T. R., Barritt A.* St. Intestinal microbiota in liver disease // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016; 30: 133–142.
67. *Dugan C. E., Aguilar D., Park Y. K., Lee J. Y., Fernandez M. L.* Dairy consumption lowers systemic inflammation and liver enzymes in typically low-dairy consumers with clinical characteristics of metabolic syndrome // J Am Coll Nutr. 2016; 35: 255–261.
68. *Takahashi Y., Sugimoto K., Inui H., Fukusato T.* Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // World J Gastroenterol. 2015; 21: 3777–3785.
69. *Saez-Lara M. J., Robles-Sanchez C., Ruiz-Ojeda F. J., Plaza-Diaz J., Gil A.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease a review of human clinical trials // Int J Mol Sci. 2016; 17: E928.
70. *Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G.* Effect of a probiotic and metformin on liver aminotransferases in non-alcoholic steatohepatitis: a double blind randomized clinical trial // Int J Prev Med. 2013; 4: 531–537.
71. *Ma Y. Y., Li L., Yu C. H., Shen Z., Chen L. H., Li Y. M.* Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // World J Gastroenterol. 2013; 19: 6911–6918.
72. *Zhang F., Luo W., Shi Y., Fan Z., Ji G.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? // Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1755.
73. *Vrieze A., van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R. S., Bartelsman J. F., Dallinga-Thie G. M., Ackermans M. T., Serlie M. J., Oozeer R.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // Gastroenterology. 2012; 143: 913–6.e7.

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД

К ВОССТАНОВЛЕНИЮ МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

СИНБИОТИК

(ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК)

Для детей с 4-х месяцев

- **Уникальный и сбалансированный состав,** включающий 9 культур полезных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ* в 1 капсуле (1 млрд КОЕ* в саше) и пребиотический компонент
- **Создан с использованием технологии MURE®,** что обеспечивает активность полезных бактерий в зоне нарушения баланса микрофлоры и защищает их от воздействия внутренней и внешней агрессивной среды
- **Не требует хранения в холодильнике**
- **Не содержит лактозу и казеин,** поэтому может применяться у лиц с аллергией на эти компоненты

* Колониеобразующая единица бактерий

obl pharm

www.maxilac.ru

СГР №RU.77.99.11.003.E.000787.01.14 от 23.01.2014 г.
СГР №RU.77.99.11.003.E.001302.03.16 от 24.03.2016 г.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Реклама

Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта

О. Н. Минушкин, *доктор медицинских наук, профессор*
Л. В. Масловский[1], *доктор медицинских наук*
Т. Б. Топчий, *кандидат медицинских наук*
Ю. С. Скибина
А. Е. Евсиков

ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, *Москва*

Резюме. В статье оценивается эффективность терапии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В исследование включено 30 больных с патологией верхних отделов ЖКТ с СИБР. Основными причинами развития СИБР у исследуемых больных были: хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и проведение эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.
Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Abstract. In this paper, we assess efficiency of therapy of excessive bacterial growth syndrome in small intestine in patients with pathology of upper segments of gastrointestinal tract (GIT). The study included 30 patients with pathology of upper segments of GIT and excessive bacterial growth syndrome (EBGS). The main reasons of EBGS development in the studied patients were chronic pancreatitis with pancreas exocrine insufficiency and conducting eradication therapy in patients with duodenal ulcer associated with *H. pylori*.
Keywords: excessive bacterial growth syndrome, chronic pancreatitis, pancreas exocrine insufficiency, duodenal ulcer.

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) определяется как состояние, при котором повышено содержание микробов в тонкой кишке. У здоровых людей количество бактерий в тощей кишке составляет 10^{3-4} КОЕ/мл, увеличиваясь до 10^7/мл в подвздошной кишке. Количественной границей, позволяющей констатировать СИБР, является выявление $\geqslant 10^5$ колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл) в аспирате из проксимальных отделов тонкой кишки [1].

Факторами, препятствующими колонизации тонкой кишки микробами из вышележащих отделов, являются: соляная кислота, пепсин, желчные кислоты, лизоцим, секрет поджелудочной железы, нормальная моторика кишечной трубки, функционирующий илеоцекальный клапан, секреторный иммуноглобулин А. Повреждения этих защитных механизмов (снижение секреции соляной кислоты, панкреатической и билиарной секреции, применение антибиотиков, нарушение моторики кишечника, несостоятельность илеоцекального клапана, нарушение продукции секреторных иммуноглобулинов и др.) приводят к развитию СИБР, появлению разнообразной клинической симптоматики (расстройство стула, метеоризм, абдоминальные боли и др.) и возникновению мальдигестии и мальабсорбции [1].

Для диагностики СИБР могут быть использованы инвазивные и неинвазивные методы. При использовании инвазивных методов проводят аспирацию содержимого двенадцатиперстной или проксимальных отделов тонкой кишки или забор биоптата с последующей культивацией аспирата или биоптата. Методики имеют определенные ограничения: невозможность культивации 20–60% микробов в лабораторных условиях, контаминация проб во время их забора, высокий процент ложноотрицательных результатов, низкая воспроизводимость и др. [2, 3]. К непрямым методам относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры после нагрузки тем или иным субстратом (лактулозой, глюкозой, лактозой и др.). Лактулоза является искусственным синтетическим дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, который не переваривается пищеварительными ферментами человека, но ферментируется водо-

[1] Контактная информация:
lemas3@yandex.ru

Таблица 1

Причины развития СИБР у исследуемых больных

Заболевания	Количество больных, чел. (%)
Хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ	13 (43,3)
Язвенная болезнь	14 (46,7)
Синдром раздраженного кишечника (диарея)	1 (3,3)
Патология печени с нарушением желчевыделения	2 (6,7)
Итого	30 (100)

Таблица 2

Клинические проявления СИБР и их динамика после лечения Бисептолом

Симптомы	Количество больных, чел. (%)		Интенсивность симптома, баллы	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли	20 (61,9)	14 (46,7)	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,4*
Урчание	23 (76,7)	14 (46,7)	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,5*
Переливание	14 (46,7)	8 (26,7)	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,5*
Метеоризм	29 (96,7)	24 (80,0)	2,0 ± 0,8	1,2 ± 0,7*
Частота стула ≥ 2 раз в день)	17 (56,7)	11 (36,7)	2,7 ± 1,3	2,2 ± 0,4*
Консистенция стула: жидкий/полуоформленный оформленный	17 (56,7) 13 (43,3)	9 (30,0) 21(70,0)	– –	– –

родпродуцирующими бактериями желудочно-кишечного тракта. В норме лактулоза разлагается и утилизируется бактериями в толстом кишечнике с образованием водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом. При СИБР лактулоза подвергается брожению в тонкой кишке, вследствие чего концентрация водорода возрастает раньше, чем в норме [4].

Тактика ведения больных предполагает выявление и воздействие на причину развития СИБР, а на сам СИБР, при его устойчивом характере, путем проведения антибактериальной терапии. Возможно использование разных антибактериальных препаратов: метронидазола, тетрациклина, Бисептола, ципрофлоксацина, ванкомицина, рифаксимина. Выбор антибактериального препарата зависит от путей миграции микробной флоры. Так как при изучаемой патологии флора поступает из дыхательных путей и верхних отделов желудочно-кишечного тракта, для проведения настоящего исследования был избран Бисептол.

Бисептол — комбинированный противомикробный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма. Сульфаметоксазол, сходный по строению с парааминобензойной кислотой (ПАБК), нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках, препятствуя включению ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных (*Salmonella* spp. (включая *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi*), *Escherichia coli* (энтеротоксигенные штаммы), *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.) и грамположительных (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria* spp., *Nocardia asteroides*) аэробных бактерий.

В исследовании проводилась оценка эффективности препарата Бисептол (сульфаметоксазол 400 мг, триметоприм 80 мг) в коррекции синдрома избыточного бактериального роста у больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задачами исследования были:

1) оценка клинической эффективности на основании анализа дневника пациента и динамики клинических данных;
2) изучение динамики результатов водородного теста;
3) определение динамики результатов карболеновой пробы;
4) исследование переносимости и безопасности терапии по частоте развития клинических побочных эффектов, динамике клинического и биохимического анализов крови.

Критерии включения:

1) наличие СИБР по данным водородного дыхательного теста;
2) больные язвенной болезнью, ассоциированной с инфекцией *H. pylopi*, хроническим атрофическим гастритом со сниженной секреторной функцией;
3) больные, длительно получающие ИПП;
4) больные после проведения антибактериальной терапии (эрадикация и др.);
5) больные хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы;
6) больные с хронической патологией печени и желчевыделительной системы и сниженной продукцией желчи.

Материал и методы исследования

Изучено 30 больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта с синдромом избыточного бактериального роста, отвечающих критериям включения.

Дизайн исследования

На первом визите проводили оценку состояния больного, сбор анамнеза и необходимые диагностические процедуры: водородный тест, оценка времени транзита карболена по пищеварительному тракту — карболеновая проба, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ, мочевина, креатинин). При соответствии пациента критериям включения назначали препарат Бисептол по 2 таблетки 2 раза в день в течение 7 дней. Оценку клинических симптомов проводили в баллах по следующим градациям: 0 — нет, 1 — симптом выражен слабо, 2 — симптом выражен умеренно, 3 — симптом выражен сильно, 4 — симптом выражен очень сильно и требует лечебной коррекции. На втором визите (на 8-й день) проводили осмотр пациента, оценивали физикальные данные и клинические проявления в баллах. Проводили контрольные исследования (водородный тест, карболеновую пробу, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, ГГТ, мочевина, креатинин)). Оценивали переносимость и безопасность по клиническим (нежелательные явления) и лабораторным данным.

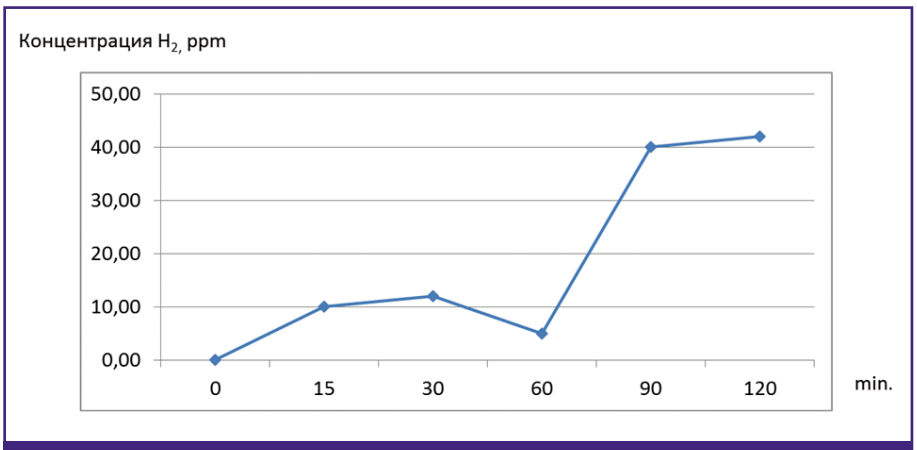


Рис. 1. **СИБР с полноценной функцией илеоцекального клапана**

Результаты исследования

В исследование были включены 30 больных: 14 женщин, 16 мужчин. Средний возраст составил 52,3 ± 16,8 года. Заболевания, которые привели к развитию СИБР, представлены в табл. 1.

Основными причинами развития СИБР у исследуемых больных были: хронический панкреатит (ХП) с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВСНПЖ) и проведение эрадикационной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с *H. pylori*. Из 13 больных ХП с ВСНПЖ, у 8 по данным эластазного теста фиксировалась умеренная ВСНПЖ (эластаза I кала от 100 до 200 мкг/г), у 5 пациентов — тяжелая (менее 100 мкг/г). У всех пациентов проводилась адекватная заместительная ферментная терапия микронизированными препаратами (Креон, Эрмиталь) в суточных дозах 100000–150000 Ед липазной активности в зависимости от исходной степени ВСНПЖ.

У 14 больных язвенной болезнью (12 пациентов с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке, 2 — сочетанной локализации) проводилась эрадикационная терапия в течение 10 дней. У 7 пациентов проводилась последовательная терапия (Омитокс 20 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день 5 дней, затем Азитрал 500 мг 2 раза в день — 5 дней). У 7 больных — тройная терапия первой линии (Омез 20 мг 2 раза + амоксициллин 1000 мг 2 раза + кларитромицин 500 мг 2 раза). Другие возможные причины развития СИБР включали нарушенную моторику кишечника у больной с синдромом раздраженного кишечника (диарея) и билиарную недостаточность у больных с патологией печени с нарушением желчевыделения (жировой гепатоз и дисфункция желчного пузыря, холестероз желчного пузыря).

Оценка клинической эффективности

Клинические проявления СИБР оценивали в баллах по данным индивидуального дневника. Их динамика после 7-дневного курса терапии представлена в табл. 2. Основным симптомом у изучаемых пациентов был метеоризм, который беспокоил практически всех пациентов. Другие жалобы (переливание, учащенный кашицеобразный стул, боли по ходу кишки, урчание) наблюдали с частотой 46,7–76,7%. После проведенного курса терапии достоверно уменьшилась интенсивность представленных симптомов, увеличилось количество пациентов с оформленным стулом.

Результаты изучения водородного теста до и после лечения

Водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой проводили с использованием анализатора Gastrolyzer. Измеряли базальный уровень концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, который не должен превышать 10 ppm (в этом случае от проведения водородного дыхательного теста воздерживались как минимум на 16 часов из-за возможного получения ложных результатов). Далее пациенту давали 10 г лактулозы. После первого (натощак) измерения уровня водорода последующий замер производили через 15 мин, затем на 15-й, 30-й, 45-й, 60-й, 90-й и 120-й минутах.

СИБР констатировали при повышении концентрации водорода более чем на 10 ppm от базального уровня в течение от 15 до 60 мин. Как правило, максимальное повышение концентрации водорода фиксируется не ранее 60-й минуты теста, чаще после 90-й минуты, поскольку именно столько времени требуется для прохождения лактулозы в толстую кишку. При увеличении концентрации водорода раньше этого времени возможны два варианта СИБР.

Первый вариант: СИБР с полноценной функцией илеоцекального клапана.

При исследовании выявляется кривая с двумя пиками. Появление первого пика повышения концентрации водорода свидетельствует о наличии СИБР в тонкой кишке с полноценной функцией илеоцекального клапана и о том, что бактерии, находящиеся в тонкой кишке, способны метаболизировать лактулозу. Второй пик свидетельствует о том, что большая часть лактулозы не абсорбируется в тонкой кишке и подвергается процессу ферментации в толстой кишке.

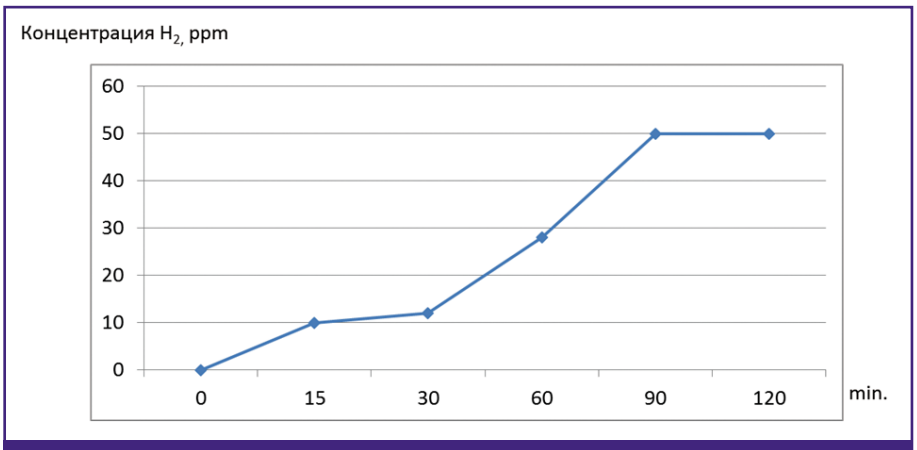


Рис. 2. **СИБР в сочетании с нарушением функции илеоцекального клапана**

БИСЕПТОЛ®

Европейский сульфаниламид с двойным механизмом действия*

Оптимальный курс лечения**:

2 таб. X 2 раза/день X 7 дней

Высокое качество, проверенное временем!

БРЕНД – ЛЕГЕНДА! ЛИДЕР РЫНКА!***

1*Комбинированный препарат, содержит сульфаметоксазол и триметоприм.

РЕКЛАМА. РЕГ. УД. П N013420/01

2*Минушкин О.Н., Масловский Л.В. и соавторы «Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта», Лечащий врач №2, 2017.

3*Согласно данным IMS, ноябрь 2016, препарат Бисептол занимает наибольшую долю рынка в упаковках среди препаратов с действующим веществом ко-тримоксазол.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Второй вариант: СИБР сочетается с нарушением функции илеоцекального клапана. При этом варианте кривая характеризуется быстрым повышением концентрации водорода (в течение 60 мин), которое сохраняется до 90-й минуты, превышая исходный уровень как минимум на 20 ppm и отсутствием снижения ее между первым и вторым наивысшим показателем. В таких случаях можно предполагать ретроградный заброс химуса из толстой кишки в тонкую кишку (терминальную часть подвздошной кишки) через илеоцекальный клапан, что приводит к СИБР в терминальном отделе тонкой кишки.

До лечения первый вариант СИБР наблюдали у 10 (33,3%), второй вариант — у 20 (66,7%) пациентов. Исчезновение СИБР после проведенного курса лечения отметили у 20 (66,7%) больных. При этом эффективность лечения зависела от исходного варианта СИБР: из 10 больных с первым вариантом (с полноценной функцией илеоцекального клапана) разрешение СИБР по данным водородного теста наступило у 8 (80%); при втором варианте эффект лечения наблюдали у 12 (60%) из 20 пациентов. Основная патология также влияла на эффективность терапии СИБР. Из 14 больных язвенной болезнью коррекция СИБР наступила у 12 (85,7%). При ХП положительный результат лечения наблюдали у 7 (53,8%) из 13 пациентов. В связи с малым размером выборки представленные различия и в том, и в другом случае не достоверны.

Результаты изучения карболеновой пробы до и после лечения

Карболеновая проба использовалась для оценки времени кишечного транзита и состояла в назначении пациенту 4 таблеток активированного угля с фиксацией времени визуального определения появления угля в кале и оценки времени пассажа карболена по кишечнику. До лечения средние значения времени кишечного транзита составляли 12,5 ± 4,8 часа, после лечения продолжительность увеличилась до 14,4 ± 3,4 часа ($p \leqslant 0,05$, различия достоверны).

Оценка переносимости и безопасности проводимой терапии

Переносимость и безопасность проводимой терапии оценивали по частоте развития (нежелательных явлений) побочных эффектов, динамике клинического и биохимического анализов крови.

Нежелательные явления наблюдали у двух больных. У одной больной возникла горечь во рту, которая была выражена умеренно, купировалось самопроизвольно, отмена Бисептола не проводилась. У одного пациента развилась крапивница, которая купировалось при приеме Супрастина. Отмена препарата не проводилась. Таким образом, частота нежелательных явлений составила 6,7%. Выраженность их можно расценить как слабую, связь с приемом изучаемого препарата как вероятную.

Какой-либо динамики основных показателей клинического и биохимического анализов крови после лечения не наблюдали.

Обсуждение

Эффективность терапии была выше у больных СИБР с сохраненной функцией илеоцекального клапана — 80% — по сравнению с вариантом с несостоятельностью илеоцекального клапана, где она составила 60%. Это можно объяснить тем, что при первом варианте СИБР основной микрофлорой, попадающей в тонкую кишку из вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта, полости рта, верхних дыхательных путей, являются аэробы. Бисептол обладает широким спектром противомикробной активности, включающим грамотрицательную и грамположительную аэробную микрофлору. При втором варианте (попадание микробов из толстой кишки при нарушенной функции илеоцекального клапана) существенная роль принадлежит контаминации тонкой кишки анаэробной микрофлорой из толстой, на которую Бисептол не действует. Таким образом, данные водородного теста позволяют более обоснованно осуществлять выбор антибактериальной терапии СИБР: при сохраненной функции илеоцекального клапана и преобладающем заселении тонкой кишки микрофлорой из верхних отделов желудочно-кишечного тракта возможно назначение Бисептола, при нарушении функции илеоцекального клапана есть основания для выбора препарата, воздействующего на анаэробную микрофлору, контаминирующуюся из толстой кишки.

Коррекция СИБР по результатам водородного теста сопровождалась положительной динамикой клинической картины с исчезновением или существенным снижением выраженности симптомов. Сохранение измененных результатов водородного теста, как правило, сочеталось с отсутствием положительной динамики симптомов.

Результаты настоящего исследования показали, что эффективность Бисептола в лечении СИБР у больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта составила 66,7%. Терапия приводила к достоверному снижению интенсивности симптомов, характеризующих СИБР, а также увеличению времени кишечного транзита. Переносимость и безопасность препарата была хорошей, частота побочных эффектов составила 6,7%, интенсивность их была слабой. Изменений в показателях клинического и биохимического анализов крови не наблюдали.

Выводы

1. СИБР в тонкой кишке, развившийся при патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь, использование ингибиторов протонной помпы, хронический панкреатит с ВСНПЖ), имеет два варианта микробной флоры:
   а) аэробная флора, поступающая из легких, полости рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки;
   б) анаэробная флора, поступающая путем контаминации из толстой кишки (при несостоятельности илеоцекального клапана);
   в) каждый вариант СИБР имеет собственную кривую водородного теста (первый и второй варианты).
2. При первом варианте СИБР препаратом выбора является Бисептол в суточной дозе 1,9 г в течение 7 дней.
3. При втором варианте СИБР должны использоваться антибактериальные препараты, влияющие на толстокишечную анаэробную флору. ■

Литература

1. *Bures J., Cyrany J., Kohoutova D.* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J Gastroenterol. 2010; 16: 2978–2990.
2. *Miazga A., Osinski M., Cichy W.* et al. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO // Advances in Medical Sciences. 2015; 60: 118–124.
3. *Chandra S., Dutta U., Noor M. T.* et al. Endoscopic jejunal biopsy culture: a simple and effective method to study jejunal microflora // Indian J Gastroenterol. 2010; 29: 226–230.
4. *Ledochowski M., Ledochowski E., Eisenmann A.* Hydrogen Breath L Verlag, 2008; 58 c.

Неалкогольная жировая болезнь печени:

лечение с позиций доказательной медицины

Д. Н. Андреев[1], *кандидат медицинских наук*
Д. Т. Дичева, *кандидат медицинских наук*
Е. И. Кузнецова
И. В. Маев, *доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, *Москва*

Резюме. Представлены подходы к лечению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016 г.), а также Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.). Проанализированы перспективные направления фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени.
Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, лечение.

Abstract. We represented approaches to treatment of patients with non-alcohol fat hepatic disease from the point of view of evidence-based medicine and modern recommendations of the European Association on Study of Liver Disease, the European Association on Study of Diabetes, European Association on Study of Obesity (EASL–EASD–EASO) (2016), as well as the Russian Association on Study of Liver, and Russian Gastroenterologic Association (2016). Promising directions of pharmacotherapy of non-alcohol fat hepatic disease were analysed.
Keywords: non-alcohol fat hepatic disease, non-alcohol steatohepatitis, hepatic fibrosis, treatment.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Данная нозологическая группа объединяет в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1].

Согласно последнему метаанализу мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10–28,65) [2]. Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20% до 46% асимптоматичных пациентов [3, 4]. В Европе НАЖБП выявляется у 20–30% лиц [5]. Популяционные когортные исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12% до 27,3% [6–9]. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения количества детей, страдающих ожирением. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [10]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 г. составил более 10% (2007 г. — 27%, 2014 г. — 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), НАСГ — у пациентов 50–59 лет (10,95%) [11].

С учетом того, что НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее, на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП до сих пор не разработана. Большинство клинических исследований, завершенных к настоящему времени, оценивающих эффективность различных лечебных протоколов, к сожалению, имеют небольшую выборку пациентов, гетерогенные критерии включения и конечные точки, что затрудняет их сравнительный анализ и последующую систематизацию.

Диетотерапия и модификация образа жизни

Согласно современным рекомендациям диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. Во многих исследованиях

[1] Контактная информация: dna-mit8@mail.ru

доказана способность гипокалорийной диеты и физических упражнений уменьшать выраженность стеатоза и процессов некровоспаления при НАЖБП [1].

У пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7–10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени. Предпочтительно снижение калоража пищи на 500–1000 ккал для достижения динамики снижения веса в 0,5–1 кг/нед [12]. Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Учитывая негативную роль фруктозы и насыщенных жиров рекомендуется ограничение их потребления у пациентов с НАЖБП [13].

Пациентам с НАЖБП необходимо увеличение физической активности. Показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150–200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности [14, 15]. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени [15, 16].

Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования, включившего в себя 31 пациента с НАСГ, при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических упражнениях (тренировки 3 раза в неделю, длительностью 45–60 минут каждая) у пациентов через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови [17].

Актуальность включения в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остается дискутабельной. На сегодняшний день еще не проведено проспективных работ в этом направлении, однако метаанализ 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) показал, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК способствует регрессии стеатоза печени, хотя гистологически подтвержденных данных к настоящему моменту получено не было [18]. Тем не менее, в другом метаанализе, включившем 11 РКИ (39 044 пациента), было продемонстрировано, что включение омега-3 ПНЖК в рацион приводит к снижению общей смертности, в том числе и от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. Таким образом, в условиях отсутствия идеальной терапии включение в рацион омега-3 ПНЖК представляется значимым в рамках диетотерапии пациентов с НАЖБП.

В крупных ретроспективных исследованиях было показано, что регулярное употребление кофе ведет к снижению риска развития фиброза печени у лиц с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С [20, 21]. Недавнее проспективное кросс-секционное исследование свидетельствует об аналогичном положительном эффекте у пациентов с НАЖБП [22]. Более того, в последнем метаанализе было показано, что риск развития НАЖБП значительно ниже у лиц, регулярно употребляющих кофе (ОШ 0,71; 95% ДИ, 0,60–0,85) [23]. При употреблении других кофеинсодержащих продуктов и декофеинизированного кофе подобных закономерностей обнаружено не было.

Фармакотерапия

В настоящее время ни один из исследованных при НАЖБП лекарственных препаратов не показал достаточной эффективности и/или безопасности, что объясняет отсутствие каких-либо лекарственных средств в международных рекомендациях. Применяемые на сегодняшний день препараты в рамках терапии НАЖБП чаще всего назначаются с целью снижения массы тела, редукции инсулинорезистентности и уменьшения степени повреждения печени.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени (⩾ F2). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [12].

Препараты, снижающие массу тела

В настоящее время наиболее изученным препаратом для снижения массы тела у пациентов с НАЖБП является орлистат. Препарат ингибирует желудочную и панкреатическую липазы, что способствует уменьшению всасывания жиров в тонкой кишке примерно на 30%. Показанием к его применению является индекс массы тела (ИМТ) не менее 30 кг/м^2, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Пилотные исследования на когорте пациентов с НАЖБП продемонстрировали обнадеживающие результаты, однако крупные РКИ орлистата показали сопоставимую эффективность препарата с плацебо в рамках снижения массы тела [24, 25]. Эффективность других препаратов, направленных на снижение массы тела, в популяции пациентов с НАЖБП еще не исследована.

Препараты с антиоксидантной активностью

Одним из звеньев патогенеза НАЖБП является оксидативный стресс и перекисное окисление липидов. В связи с этим логичным представляется назначение пациентам препаратов с антиоксидантной активностью. Наиболее изученными в рамках терапии НАЖБП являются витамины Е и С.

Однако проведенные к настоящему времени РКИ в этом направлении продемонстрировали достаточно гетерогенные результаты. Терапия витамином Е (800–1000 мг/сутки) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, однако совершенно не влияет на гистологическую картину [26]. В небольших пилотных исследованиях была показана эффективность комбинированной терапии витамином Е и витамином С в регрессе фиброза печени. Однако крупное РКИ не продемонстрировало регресса фиброза печени, несмотря на достигнутое улучшение гистологической картины: снижение стеатоза, регрессии баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо [27]. Однако следует отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтиче-

ских дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [28–30]. По мнению ряда специалистов, с учетом риска развития потенциальных побочных эффектов не целесообразно широкое назначение витамина Е пациентам с НАЖБП.

Препараты, направленные на коррекцию инсулинорезистентности

Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуанидов (метформин) и тиазолидиндионов (пиоглитазон). Все вышеперечисленные классы препаратов в ряде клинических исследований оправдали свое назначение в комплексной терапии НАЖБП. Однако, безусловно, каждая группа лекарственных средств имеет как свои положительные, так и отрицательные стороны.

В пилотных исследованиях было показано, что метформин снижает инсулинорезистентность, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с НАЖБП. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени и в настоящее время применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП не рассматривается [31, 32]. Тем не менее применение этого препарата оправдано у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, который в 50% случаев выявляется у пациентов с НАЖБП. Более того, в метаанализе было показано, что применение метформина у пациентов с СД ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ: 24–0,59, $p < 0,0010$) [33].

Применение тиазолидиндионов ассоциировано с целым спектром метаболических изменений, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30–45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [27, 34–36]. Недавно завершенное РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания [37].

Антигипертензивные препараты

Около 70% пациентов с НАЖБП страдают артериальной гипертензией (АГ) [38]. Предполагается, что фармакологическое влияние на ренин-ангиотензиновую систему (РАС) может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП. Звездчатые клетки печени (клетки Ито), участвующие в процессе фиброгенеза, обладают РАС для предотвращения апоптоза, поэтому препараты, индуцирующие апоптоз клеток Ито, могут оказывать антифибротический эффект. Блокировка РАС приводит к регрессии процесса фиброгенеза в экспериментальных моделях [39, 40]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II — телмисартан и валсартан снижают уровень печеночных трансаминаз и повышают уровень чувствительности тканей к инсулину у пациентов с НАСГ. Кроме того, терапия телмисартаном существенно снижает гистологическую активность НАСГ и проявления фиброза [41]. Крупных РКИ с применением этих препаратов в популяции пациентов с НАЖБП в настоящий момент нет.

Гиполипидемические препараты

Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени [12].

Другое гиполипидемическое средство — эзетимиб — продемонстрировало обнадеживающие результаты в экспериментальных моделях, а также в пилотном клиническом исследовании с участием 24 пациентов с НАЖБП [42, 43]. Однако в недавно завершенном РКИ эффективность эзетимиба в регрессе синдрома цитолиза и стеатоза оказалась сопоставимой с плацебо [44].

Цитопротективные препараты

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используются цитопротекторы различного действия.

Пентоксифиллин — цитопротектор, ингибирующий синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α, тем самым уменьшая синтез активных форм кислорода. Помимо этого, препарат *in vitro* снижает активность звездчатых клеток печени, что может свидетельствовать о его антифибротическом эффекте [45]. В проведенных клинических исследованиях на небольших когортах пациентов с НАЖБП было показано, что терапия пентоксифиллином приводит к уменьшению уровней АСТ и АЛТ, а также к регрессу стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов [46, 47].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является эффективным цито- и гепатопротектором. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами [48–50].

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивей по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза, за счет блокировки высвобождения митохондиального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы [51]. Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6; ФНО-α, ИФН-γ). В ряде экспериментальных моделей были также установлены антиоксидантный и антифибротический эффект УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться [48, 52].

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других гепатопротекторных препаратов (табл. 1) [49]. Систематический

Таблица 1

Гепатопротекторы в лечении НАСГ: доказательная медицина [49]

	Эссенциальные фосфолипиды	Адеметионин	УДХК	Растительные препараты
Доказательная база эффективности	Нет	С**	В*	Нет
Возможность длительного/пожизненного приема	Нет	Нет	Да	Нет
Комбинированный эффект	Нет	Нет	Да	Не изучено
Снижение уровня холестерина	Нет	Нет	Да	Нет
Влияние на ЦНС	Нет	Да	Нет	Не изучено

*Примечание. * В — доказано РКИ со строгим дизайном, в т. ч. плацебо-контролируемыми;*
*** С — доказано РКИ с нестрогим дизайном или неконтролируемыми исследованиями.*

обзор 12 РКИ (7 исследований — монотерапия УДХК, 5 — комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии [53]. Важно отметить, что применение высоких доз УДХК (28–30 мг/кг) при НАСГ способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике (рис.) [54].

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Оптимальным лекарственным препаратом УДХК является Урсофальк®, который производится в Германии с 1979 г. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, являются аналогами и могут иметь различия как в профиле эффективности, так и безопасности [49]. Схема приема препарата Урсофальк при НАСГ: 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки, на три приема. Длительность лечения 6–12 месяцев и более. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 25–30 мг на кг массы тела в сутки.

В единичных исследованиях, преимущественно неконтролируемых, была показана умеренная эффективность других цитопротекторных препаратов (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силибинин, цинарин), однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии этих веществ на течение и гистологическую картину НАЖБП и НАСГ в настоящее время не получено [55–59].

Пребиотики

В свете признания важной роли синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в развитии НАЖБП значимым компонентом лечения должны выступать препараты, потенциально способные профилактировать развитие СИБР и корректировать развивающуюся эндотоксемию. В качестве таких препаратов, способных положительно влиять на состояние микробиоценоза кишечника, традиционно выступают пребиотики. Положительное влияние пребиотиков на течение НАСГ показано в клинических исследованиях, в том числе и на фиброгенез печени [50, 60]. На животных моделях продемонстрировано выраженное положительное влияние пищевых волокон на состав кишечной микрофлоры и метаболические показатели (уровень глюкозы, липидов крови) при НАСГ [61, 62].

Известно, что нерастворимые пищевые волокна, помимо пробиотической активности, своих сорбционных свойств, также обладают цитопротекторной активностью и способны нормализовывать пассаж кишечного содержимого, что потенциально способно снижать проницаемость кишечной стенки и, как следствие, корректировать эндотоксемию [63]. Из всех существующих на сегодняшний день пищевых волокон только псиллиум, имеющий в своей основе оболочку семян подорожника, обладает всем необходимым комплексом свойств [64, 65]. Официально зарегистрированным лекарственным средством на основе псиллиума сегодня является Мукофальк. Благодаря разнородности

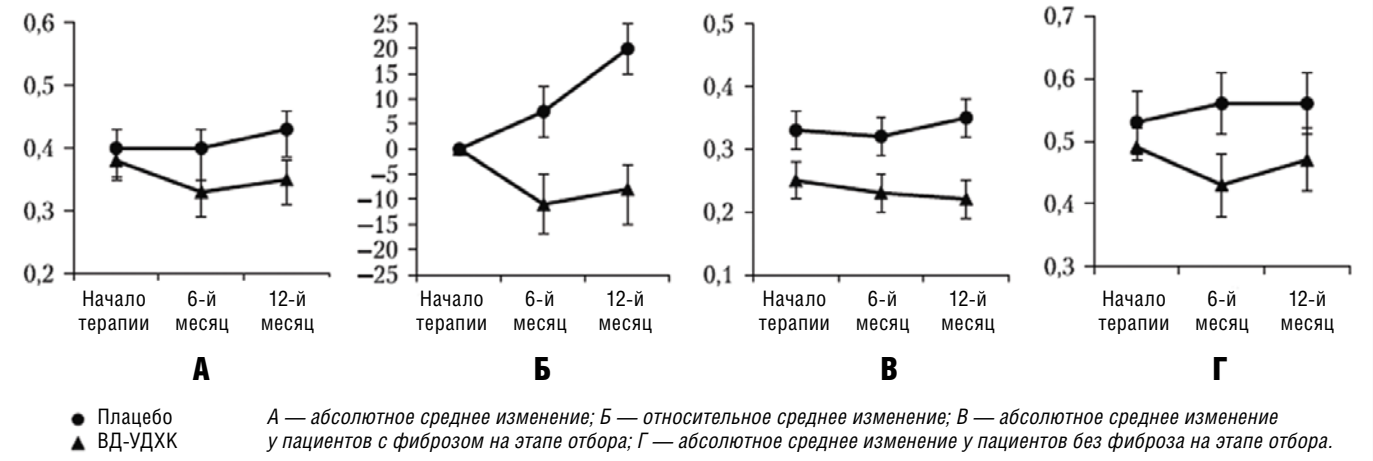


Рис. **Уменьшение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest у пациентов с НАСГ в динамике на фоне применения УДХК [54]**

Таблица 2

Лечение пациентов с НАЖБП: сводные данные

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Снижение массы тела на 7–10%, снижение калоража пищи на 500–1000 ккал	Положительная гистологическая динамика	Степень регресса фиброза печени не установлена
Применение омега-3 ПНЖК	Регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов	Точная дозировка не установлена; длительный курсовой прием в течение года приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений
Потребление кофе	Снижение риска развития фиброза печени	Оптимальное количество потребления напитка не установлено
Повышение физической активности	Снижение степени висцерального ожирения; регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, уменьшение инсулинорезистентности	Хороший эффект наблюдается при совмещении с гипокалорийной диетой
Витамин Е (800–1000 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при приеме препарата в течение 2 лет	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пиоглитазон 30–45 мг/сут	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Пентоксифиллин	Положительная гистологическая динамика	Данные небольших исследований
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с НАЖБП
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Потенциально снижают риск развития фиброза печени	Крупные исследования на популяции пациентов с НАЖБП не проводились
Урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг/сутки	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии

входящих в его состав фракций возникает возможность разнонаправленного действия: улучшение транзита пищевого химуса (фракция А), сорбция токсинов и цитопротекция (гель-фракция В), стимуляция развития нормофлоры кишечника (фракция С), что удовлетворяет задачам лечения НАСГ с учетом наличия СИБР [66]. Немаловажно, что для этого препарата отечественными учеными возможность энтеросорбции токсинов и микроорганизмов подтверждена и экспериментально [67].

Обзор перечисленных методов лечения НАЖБП представлен в табл. 2.

Хирургическое лечение ожирения

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м^2). В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34% [68].

Трансплантация печени

Согласно прогнозам, к 2020 г. НАЖБП будет занимать первое место в структуре причинных факторов развития цирроза печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени [69]. Соответственно, эти лица будут кандидатами для проведения трансплантации печени. С учетом коморбидного фона у пациентов с НАЖБП уровень смертности в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Более того, у лиц с циррозом печени в исходе НАЖБП отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [70].

В 2014 г. был проведен большой систематический обзор и метаанализ результатов и исходов трансплантации печени при НАСГ, в котором было продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ достаточно высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,01–2,70; p = 0,05) и сепсиса (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,17–2,50; p = 0,006). Напротив, риск отторжения трансплантата у таких пациентов по сравнению с группой пациентов без НАСГ минимален (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,89; p = 0,03) [71]. Следует отметить, что на приживаемость трансплантата влияет степень стеатоза печени донора. Установлено, что степень стеатоза должна составлять < 30%, в противном случае риск развития отторжения трансплантата уже на первом году достаточно высок [72, 73]. Вследствие этого обязательным условием является биопсия донорского материала.

Перспективы лечения

В настоящее время большое количество новых молекул, направленных на терапию НАЖБП, проходит клинические исследования. Преимущественно это препараты с противовоспалительным и антифибротическим эффектом, а также молекулы, снижающие инсулинорезистентность. На ранних этапах изучения многие из перспективных препаратов показали весьма обнадеживающие результаты, однако

к настоящему времени ни один из них не дошел до III фазы клинических исследований [74, 75].

Агонисты фарнезоидного Х-рецептора (фаза IIb)

Обетихолевая кислота является агонистом фарнезоидного Х-рецептора и обладает антихолестатическими и гепатопротективными свойствами. В мультицентровом РКИ применение обетихолевой кислоты у больных с НАСГ приводило к значительному регрессу воспалительных явлений в печени по данным биопсии [76]. Тем не менее, терапия обетихолевой кислотой была ассоциирована со значительным увеличением уровней триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови, а также снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Учитывая, что большинство пациентов с НАСГ находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данные побочные явления являются клинически релевантными. В настоящее время препарат и его аналоги проходят дальнейшие исследования [74, 77].

Агонисты PPAR-α/δ (фаза IIb)

Первый агонист PPAR-α/δ — GFT505 — в доклинических исследованиях продемонстрировал способность к регрессу стеатоза, компенсации инсулинорезистентности и улучшению функции митохондрий [78]. В крупном РКИ (274 пациента с НАСГ) терапия препаратом у части пациентов приводила к значительному улучшению гистологической картины [79]. Дальнейшие исследования препарата у пациентов с НАЖБП продолжаются.

Ингибиторы С-С рецептора хемокина 2 (CCR2) и 5 (CCR5) (фаза IIb)

С-С рецепторы экспрессируются на различных иммунокомпетентных клетках, включая моноциты, макрофаги и клетки Купфера. Препарат сенекривирок* — двойной ингибитор CCR2 и CCR5, разработанный для лечения ВИЧ, в экспериментальных моделях продемонстрировал способность к индукции гистологического улучшения стеатоза и фиброза печени. Первые клинические исследования препарата у пациентов с НАСГ уже инициированы [80, 81].

Ингибиторы НАДФН-оксидазы (доклинические исследования)

НАДФН-оксидазы экпрессируются в звездчатых клетках печени и играют значимую роль в индукции воспаления и фиброгенеза. Гиперэкспрессия данного ферментного комплекса (преимущественно 1-го и 4-го типа) наблюдается у пациентов с НАСГ и циррозом печени. В доклинических исследованиях GKT137831 — селективный ингибиторы НАДФН-оксидазы 1-го и 4-го типа — продемонстрировал свою эффективность в регрессии некровоспаления и фиброза у животных [82]. В ближайшее время ожидается инициация первых этапов клинического исследования этого препарата у пациентов с патологий печени [83]. ■

Литература

1. *Torres D. M., Harrison S. A.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Edited by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 10 th ed. 2015.
2. *Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016; 64 (1): 73–84.
3. *Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M.* Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 274–285.
4. *Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M. S., Bonekamp S., Kamel I., Guallar E., Koteish A., Brancati F. L., Clark J. M.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Am J Epidemiol. 2013; 178: 38–45.
5. *Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D. C., Roudot-Thoraval F.* The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013 // J Hepatol. 2013; 58: 593–608.
6. *Park S., Jeon W. K., Kim S. H.* et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults // J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21: 138–143.
7. *Fan J. G., Farrell G. C.* Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China // J Hepatol. 2009; 50: 204–210.
8. *Hashimoto E., Tokushigie K.* Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH // J Gastroenterol. 2011; 46: 63–69.
9. *Wong V. W., Chu W. C., Wong G. L.* et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography // Gut. 2012 Mar; 61 (3): 409–415.
10. *Clemente M. G., Mandato C., Poeta M., Vajro P.* Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions // World J Gastroenterol. 2016; 22 (36): 8078–8093.
11. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В.* и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015; 6: 31–41.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016 Jun; 64 (6): 1388–1402.
13. *Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y.* et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2008; 48: 993–999.
14. *Ismail I., Keating S. E., Baker M. K., Johnson N. A.* A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat // Obes Rev. 2012; 13 (1): 68–91.
15. *Houghton D., Thoma C., Hallsworth K.* et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial // Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug 10. [Epub ahead of print].
16. *Hallsworth K., Fattakova G., Hollingsworth K. G.* et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss // Gut. 2011; 60: 1278–1283.
17. *Johnson N. A., Sachinwalla T., Walton D. W.* et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss // Hepatology. 2009; 50: 1105–1112.
18. *Parker H. M., Johnson N. A., Burdon C. A.* et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // J Hepatol. 2012; 56: 944–951.
19. *Marik P. E., Varon J.* Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review // Clin Card. 2009; 32: 365–372.
20. *Klatsky A. L., Armstrong M. A.* Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis // Am J Epidemiol. 1992; 136: 1248–1257.
21. *Freedman N. D., Everhart J. E.* et al Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C // Hepatology. 2009; 50: 5, 1360–1369.
22. *Zelber-Sagi S., Salomone F., Webb M.* et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population // Transl Res. 2015; 165 (3): 428–436.

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

23. *Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P.* Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016, Nov 7. [Epub ahead of print].
24. *Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazoswky E.* et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4: 639–644.
25. *Harrison S.A., Brunt E.M., Fecht W.J.* et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial // Hepatology. 2009; 49: 80–86.
26. *Harrison S.A., Torgenson S., Hayashi P.* et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2485–2490.
27. *Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V.* et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // N Engl J Med. 2010; 362 (18): 1675–1685.
28. *Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // Ann Intern Med. 2005; 142: 37–46.
29. *Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G.* et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // JAMA. 2009; 301: 39–51.
30. *Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T.* Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2010; 341: c5702.
31. *Nair S., Diehl A.M., Wiseman M., Farr G.H., Perrillo R.P.* Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 23–28.
32. *Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B.* et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial // Scand J Gastroenterol. 2009; 44: 853–860.
33. *Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R., Su Q., Jiang Q., Kip K.E.* Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (7): 2347–2353.
34. *Belfort R., Harrison S.A., Brown K., Darland C., Finch J.* et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // N Engl J Med. 2006; 355: 2297–2307.
35. *Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S., Charlotte F., Hartemann* et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial // Gastroenterology. 2008; 135: 100–110.
36. *Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V.* et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. 2008; 135: 1176–1184.
37. *Cusi K., Orsak B., Bril F.* et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial // Ann Intern Med. 2016; 165 (5): 305–315.
38. *Marchesini G., Bugianesi E, Forlani G.* et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // Hepatology. 2003; 37: 917–923.
39. *Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P., Lora J.M., Al-Garawi A., Sole M.* et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II // Gastroenterology. 2003; 125: 117–125.
40. *Paschos P., Tziomalos K.* Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment // World J Hepatol. 2012; 4: 327–331.
41. *Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M., Mogoanta L., Vancica L.* Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis // World J Gastroenterol. 2009; 15: 942–954.
42. *Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M.* et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2009; 51: 548–556.
43. *Park H., Shima T., Yamaguchi K.* et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J Gastroenterol. 2011; 46: 101–107.

44. *Loomba R., Sirlin C. B., Ang B.* et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial) // Hepatology. 2015, Apr; 61 (4): 1239–1250.
45. *Romanelli R. G., Caligiuri A., Carloni V.* et al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1 // Br J Pharmacol. 1997 Nov; 122 (6): 1047–1054.
46. *Zein C. O., Yerian L. M., Gogate P.* et al. Pentoxyfylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial // Hepatology. 2011; 54: 1610–1619.
47. *Van Wagner L. B., Koppe S. W., Brunt E. M.* et al. Pentoxyfylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial // Ann Hepatol. 2011; 10: 277–286.
48. *Mas N., Tasci I., Comert B., Ocal R., Mas M. R.* Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis // World J Gastroenterol. 2008 21; 14 (7): 1108–1111.
49. *Морозов С. В., Кучерявый Ю. А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4 ТЕ Арт, 2011.
50. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Эффективность и переносимость урсодезоксихолиевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. 2012; 2: 3–12.
51. *Amaral J. D., Viana R. J., Ramalho R. M.* et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // Journal of Lipid Research. 2009; 50 (9): 1721–1734.
52. *Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V.* Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Advances in Medical Sciences. 2006; 51: 54–59
53. *Xiang Z., Chen Y. P., Ma K. F.* et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013; 13: 140.
54. *Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F.* et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J Hepatol. 2011; 54 (5): 1011–1019.
55. *Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.-J., Johannes K.-J.* Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // Med Chir Dig. 1988; 17 (1): 61–65.
56. *Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В.* Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // КПГГ. 2010; 1: 3–10.
57. *Андреев Д. Н.* Новые походы к лечению неалкогольного стеатогепатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 8: 102–104.
58. *Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R., Forte R., Cacciapuoti F.* Silymarin in non alcoholic fatty liver disease // World J Hepatol. 2013; 5: 109–113.
59. *Solhi H., Ghahremani R., Kazemifar A. M., Hoseini Yazdi Z.* Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial // Caspian J Intern Med. 2014; 5: 9–12.
60. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В.* и соавт. Влияние урсодезокси холевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2013; 1: 37–51.
61. *Solga S. F., Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. 2003; 38: 681–687.
62. *Parnell J. A., Raman M., Rioux K. P., Reimer R. A.* The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance // Liver Int. 2012; 32: 701–711.
63. *Ардатская М.Д.* Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
64. *Marlett J. A., Fischer M. H.* The active fraction of psyllium seed husk // Proc. Nutr. Soc. 2003; 62 (1): 207–209.
65. *Полевая Е. В., Вахитов Т. Я., Ситкин С. И.* Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2011; 2: 35–39.
66. *Fischer M. H., Yu N., Gray G. R.* et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (Plantago ovata Forsk) // Carbohydr. Res. 2004; 339 (11): 2009–2017.
67. *Giacosa A., Rondanelli M.* The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome // J. Clin. Gastroenterol. 2010; 44 (Suppl 1): S58–60.
68. *Lassailly G., Caiazzo R., Buob D.* et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients // Gastroenterology. 2015; 149: 377–388.
69. *Charlton M. R., Burns J. M., Pederson R. A.* et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States // Gastroenterology. 2011; 141: 1249–1253.
70. *Yalamanchili K., Saadeh S., Klintman G. B.* et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease // Liver Transplant. 2010; 16: 431–439.
71. *Wang X., Li J., Riaz D. R.* et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12 (3): 394–402.
72. *Spitzer A. L., Lao O. B., Dick A. A.* et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment // Liver Transpl. 2010; 16 (7): 874–884.
73. *Dutkowski P., Schlegel A., Slankamenac K.* et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) // Score. 2012; 256 (5): 861–868.
74. *Oh H., Jun D. W., Saeed W. K., Nguyen M. H.* Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment // Clin Mol Hepatol. 2016; 22 (3): 327–335.
75. *Dajani A., Abu Hammour A.* Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview // Saudi J Gastroenterol. 2016; 22 (2): 91–105.
76. *Neuschwander-Tetri B. A., Loomba R., Sanyal A. J.* et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // Lancet. 2015; 385 (9972): 956–965.
77. *Fang S., Suh J. M., Reilly S. M.* et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance // Nat Med. 2015; 21 (2): 159–165.
78. *Staels B., Rubenstrunk A., Noel B.* et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2013; 58 (6): 1941–1952.
79. *Ratziu V., Harrison S. A., Francque S. M., Bedossa P., Serfaty L., Romero-Gomez M.* et al. An international, phase 2 randomized controlled trial of the dual PPAR α-δ agonist GFT505 in adult patients with NASH // Hepatology. 2015; 62 (Suppl 1): 262 A–263 A.
80. *Lefebvre E., Gottwald M., Lasseter K.* et al. Pharmacokinetics, Safety, and CCR2/CCR5 Antagonist Activity of Cenicriviroc in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment // Clin Transl Sci. 2016; 9 (3): 139–148.
81. *Friedman S., Sanyal A., Goodman Z.* et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2 b study design // Contemp Clin Trials. 2016; 47: 356–365.
82. *Aoyama T., Paik Y. H., Watanabe S.* et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent // Hepatology. 2012; 56 (6): 2316–2327.
83. *Teixeira G., Szyndralewiez C., Molango S.* et al. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors // Br J Pharmacol. 2016. [Epub ahead of print].

Урсодеоксихолевая кислота

Урсофальк

Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени

- *Улучшает симптоматику*
- *Замедляет прогрессирование*
- *Защищает от осложнений*
- *Увеличивает продолжительность жизни*

Мы превращаем надежду в эффективную терапию

Реклама

Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Запоры функционального происхождения у детей

(взгляд через призму Римского консенсуса IV)

С. В. Бельмер*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
А. И. Хавкин*, *доктор медицинских наук, профессор*
Д. В. Печкуров,** *доктор медицинских наук, профессор*

**** ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,** Москва*
***** ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ,** Самара*

Резюме. Рассмотрены подходы к классификации функциональных нарушений органов пищеварения, сопровождающихся запорами, диагностические критерии, подходы к лечению запоров функционального происхождения у детей.
Ключевые слова: дети, запоры функционального происхождения, диагностика, выбор терапии.

Abstract. Approaches to classification of functional disorders of gastrointestinal tract accompanied by constipations, were considered, as well as diagnostic criteria, and approaches to treatment of constipations of functional origin in children.
Keywords: children, constipations of functional origin, diagnostics, choice of therapy.

Функциональные нарушения моторики органов пищеварения в отличие от таковых, обусловленных структурными (органическими) изменениями со стороны того или иного органа, связаны с нарушениями его нервной и/или гуморальной регуляции. В основе развития таких заболеваний, включая и запоры функционального происхождения (ЗФП), лежит расстройство так называемой «оси мозг–кишка», дисрегуляция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Различные психоэмоциональные и социальные факторы, таким образом, влияют на функциональное состояние органов пищеварения, в частности, на их моторику, ускоряя или замедляя ее. С другой стороны, в этих условиях нарушается также реакция ЦНС на восходящие потоки, исходящие от ЖКТ, что приводит к неадекватному ее ответу. Выявлены также нарушения, наблюдающиеся на уровне самого ЖКТ, в т. ч. со стороны энтеральной нервной системы и рецепторного аппарата, на состояние которых влияет внутренняя среда в просвете ЖКТ, кишечная микрофлора, состояние проницаемости эпителиального барьера и многие другие факторы.

Все перечисленные аспекты объединяет так называемая биопсихосоциальная модель функциональных нарушений органов пищеварения, согласно которой симптомы развиваются из-за комбинации нескольких известных физиологических детерминант: нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, изменение мукозального иммунитета и воспалительного потенциала, включающих в себя изменения в бактериальный флоре, а также изменения регулирования оси центральная нервная система — энтеральная нервная система как находящейся под влиянием психологических и социокультурных факторов [1].

В свете современных представлений о функциональных нарушениях органов пищеварения они определяются как устойчивые комплексы гастроинтестинальных симптомов, развивающиеся из-за комбинации нарушений моторики, висцеральной чувствительности и мукозального гомеостаза в определенных социально-средовых условиях и/или при наличии психологических личностных особенностей, семейной предрасположенности [1].

На протяжении последних десятилетий специалисты всех стран мира объединяют свои усилия для систематизации и углубления представлений о данной группе заболеваний с целью выработки единой классификации, общих принципов диагностики и лечения. Так, в 1990 г. был разработан первый консенсус по функциональным нарушениям органов пищеварения, получивший название Римский консенсус (Римские критерии). В 2016 г. состоялся очередной, четвертый, пересмотр данного консенсуса, пришедший на смену Римских критериев III (2006). Следует отметить, что внесенные изменения имеют в большей степени уточняющий характер, а многие принципиальные положения остались прежними. Как и в Римских критериях III, педиатрическим аспектам отведено два раздела классификации (G и H), разделяющих две возрастные группы: G. Функциональные нарушения у детей от рождения до 4 лет, H. Функциональные нарушения у детей старше 4 лет. ЗФП в рамках Римского консенсуса представлены синдромом раздраженного кишечника (СРК) и функциональными запора-

[1] Контактная информация:
belmersv@mail.ru

Таблица 1

Разделы классификации функциональных нарушений органов пищеварения, сопровождающихся запорами, в рамках Римских критериев III и IV [2, 3]

Римские критерии IV (2016)	Римские критерии III (2006)
C. Расстройства кишечника (у взрослых) C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) • Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-З) • Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) • Синдром раздраженного кишечника смешанный (СРК-С) • Синдром раздраженного кишечника недифференцированный (СРК-Н) C2. Функциональный запор C4. Функциональный метеоризм C5. Неспецифические функциональные расстройства C6. Запор, индуцируемый опиоидами	C. Функциональные расстройства кишечника (у взрослых) C1. Синдром раздраженного кишечника (СРК) • Синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-З) • Синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) • Синдром раздраженного кишечника смешанный (СРК-С) • Синдром раздраженного кишечника недифференцированный (СРК-Н) C2. Функциональный метеоризм C3. Функциональный запор C5. Неспецифические функциональные расстройства
G. Детские функциональные гастроинтестинальные расстройства: новорожденные/грудные дети G6. Младенческая дисшезия G7. Функциональный запор	G. Функциональные расстройства: новорожденные и дети младшего возраста (дети до 4 лет) • G6. Младенческая затрудненная дефекация (дисшезия) • G7. Функциональный запор
H. Детские функциональные гастроинтестинальные расстройства: дети/подростки H2. Функциональные абдоминальные боли • H2b. Синдром раздраженного кишечника H3. Функциональные расстройства дефекации • H3a. Функциональный запор • H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)	H. Функциональные расстройства: дети и подростки (от 4 до 18 лет) H2. Функциональные гастроинтестинальные расстройства с абдоминальной болью • H2b. Синдром раздраженного кишечника H3. Запор и недержание (кала) • H3a. Функциональный запор • H3b. Недержание кала без его накопления (неретенциальное недержание кала)

ми (ФЗ). Также определенное отношение к данной проблеме имеют детская дисхезия и неретенционное недержание кала.

Ниже представлены соответствующие разделы классификации функциональных нарушений органов пищеварения в рамках Римских критериев III и IV, в т. ч. и касающиеся взрослых больных, сопровождающихся запорами (табл. 1).

Заболевания, обозначенные в Римских критериях, не всегда совпадают с нозологическими единицами, выделенными Международной классификацией болезней, руководствоваться которой приходится в повседневной практике для кодирования диагноза. Ниже представлены коды болезней с ЗФП по МКБ-10.

КОДЫ МКБ-10

- K 58. Синдром раздраженного кишечника (СРК)
- K 58.0. СРК с диареей
- K 58.9. СРК без диареи
- K 59.0. Запор
- K 59.1. Функциональная диарея
- K 59.2. Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицируемая в других рубриках
- K 59.8. Другие уточненные функциональные нарушения кишечника
- K 59.9. Функциональные нарушения кишечника неуточненные

Диагностические критерии заболеваний и состояний, связанных с запорами функционального происхождения, в соответствии с Римскими критериями IV (2016) приведены в табл. 2.

Таблица 2

Диагностические критерии заболеваний и состояний, связанных с запорами функционального происхождения, в соответствии с Римскими критериями IV (2016) [4, 5]

G6. Диагностические критерии младенческой дисшезии

Должны включать следующие симптомы у детей младше 9 месяцев жизни:
1. По крайней мере 10 минут натуживания и плача перед выходом мягкого стула
2. Нет других медицинских проблем

G7. Диагностические критерии функционального запора

Должны включать по крайней мере 2 симптома, наблюдающиеся в течение 1 месяца у детей в возрасте до 4 месяцев:
1) 2 и менее дефекаций в неделю;
2) эпизоды избыточного накопления кала в кишечнике;
3) эпизоды болезненных или затрудненных дефекаций;
4) эпизоды стула большого диаметра;
5) наличие крупных масс кала в прямой кишке у ребенка, обученного туалетным навыкам.

Могут быть использованы следующие дополнительные критерии:
6) по крайней мере 1 эпизод в неделю недержания стула у ребенка, обученного туалетным навыкам;
7) эпизоды стула большого диаметра, который может вызвать закупорку туалетного стока

H2b. Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника

Должны включать все из перечисленных ниже:
1. Боли в животе по крайней мере 4 дня в месяц в сочетании с одним из следующих признаков:
a) задержка дефекации;
b) изменение частоты стула;
c) изменение формы стула*.
2. У детей с запорами боли не проходят с разрешением запора (детям, у которых боли проходят после стула, следует ставить диагноз функционального запора, но не СРК).
3. После подробного обследования симптомы не могут быть объяснены другими медицинскими причинами.

Критерии в полной мере наблюдаются по крайней мере в течение двух месяцев до установления диагноза

*Примечание. * Форма 1–2 по Бристольской шкале форм кала для запора.*

H3a. Диагностические критерии функционального запора

Должны включать два или более признака из списка, наблюдающихся по крайней мере 1 раз в неделю как минимум в течение 1 месяца при недостаточности критериев для диагностирования СРК:
1) 2 или менее дефекации у ребенка в возрасте старше 4 лет;
2) по крайней мере 1 эпизод недержания стула в неделю;
3) эпизоды намеренного удержания стула в кишечнике;
4) эпизоды болезненной или затрудненной дефекации;
5) присутствие больших масс кала в прямой кишке;
6) эпизоды стула большого диаметра, который может вызвать закупорку туалетного стока.

После подробного обследования симптомы не могут быть объяснены другими медицинскими причинами

Таблица 3

Влияние пищевых веществ на опорожнение кишечника [14]

Способствуют опорожнению	Задерживают опорожнение
Продукты, содержащие органические кислоты: кислое молоко, фруктовые соки, черный хлеб, кислые фрукты и др. Сахаристые вещества: различные сахара, мед, варенье, джем, сиропы, сладкие блюда Блюда, богатые поваренной солью Продукты, содержащие углекислоту (минеральные воды) Жиры, преимущественно растительные Продукты, богатые оболочками растительных клеток: овощи, блюда из овсяной, гречневой, ячменной, перловой круп Продукты в холодном виде Жилистое мясо, хрящи Отруби Хлеб «Здоровье», «Барвихинский», «Докторский» и т. п.	Продукты, содержащие танин: чай крепкий, кофе, какао Гранат, черника, кизил, хурма, груша Редька, лук, чеснок Пища в протертом виде Каши: манная и рисовая Слизистые супы Кисели Теплые и горячие блюда
Индифферентные продукты	
Мясо, рыба, паровые блюда, пшеничный хлеб, пресный творог	

СРК, как следует из приведенного консенсуса, может быть диагностирован только у детей старше 4 лет. Согласно определению, под СРК понимают функциональные нарушения моторики ЖКТ в виде запора и/или диареи, сопровождающиеся болями в животе. В предыдущей редакции консенсуса принципиальное отличие понятия ФЗ от понятия СРК заключалось в отсутствии болевого синдрома у пациента с ЗФП. Трактовка различий СРК и ФЗ сохранилась в Римских критериях IV в разделе, посвященном нарушениям кишечной моторики у взрослых пациентов. Кроме того, в последнем консенсусе указано, что боли при СРК так или иначе связаны с дефекацией. В Римских критериях III формулировка была более категоричная: «боли проходят после дефекации». Диагностические критерии СРК в Римских критериях III для взрослых и для детей были аналогичные, но изменились в последней редакции.

Боли в животе по Римским критериям IV являются не только признаком СРК, но и не противоречат диагнозу ФЗ. Это изменение обусловлено тем обстоятельством, что по данным проведенных исследований у 75% детей различных возрастов с запорами наблюдаются боли в животе [6]. Более того, в критериях 2016 г. подчеркивается, что при СРК с запорами боли не проходят с разрешением самого запора и детям, у которых после дефекации боли проходят, следует ставить диагноз ФЗ, но не СРК. Что касается ФЗ, то ведущим симптомом в этом случае является запор, а боли в животе (и вздутие живота) хотя и могут присутствовать в клинической картине, все-таки являются симптомами второго плана.

Следует обратить внимание и на временные аспекты. Диагноз СРК может быть поставлен, если боли в животе в сочетании с запором наблюдаются по крайней мере 4 дня в месяц по крайней мере в течение 2 месяцев до установления диагноза. В случае ФЗ признаки должны наблюдаться по крайней мере 1 раз в неделю как минимум в течение 1 месяца [4, 5, 7].

Также следует обратить внимание на так называемые симптомы «тревоги», которые исключают диагноз ЗФП [4, 5]:

- раннее начало запора (в возрасте < 1 мес жизни);
- выделение мекония более чем через 48 ч после рождения у доношенного новорожденного;
- семейный анамнез в отношении болезни Гиршпрунга;
- лентовидный стул;
- кровь в стуле при отсутствии анальных трещин;
- задержка развития;
- лихорадка;
- рвота желчью;
- аномалия щитовидной железы;
- выраженное вздутие живота;
- перианальная фистула;
- аномальное положение ануса;
- анальный рефлекс или кремастерный рефлекс отсутствуют;
- снижение мышечной силы нижних конечностей/тонуса/рефлексов;
- пучок волос над остистым отростком позвонка (косвенный признак spina bifida);
- впадина в области крестца (косвенный признак spina bifida);
- отклонение межъягодичной борозды;
- сильный страх во время осмотра ануса;
- рубцы в области анального отверстия.

Основная цель при лечении ЗФП — обеспечение регулярной безболезненной дефекации стулом мягкой консистенции, а также предотвращение скопления каловых масс.

Этого возможно добиться в результате проведения комплекса мероприятий: обучения родителей и ребенка, коррекции поведения, ежедневного приема слабительных препаратов и изменения режима питания. Необходимо подчеркнуть, что лечение ЗФП следует проводить дифференцированно с учетом возраста ребенка и стадии ЗФП: компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной.

Первый этап лечения ЗФП — разъяснительная работа с родителями и детьми (старшего возраста), когда объясняются возможные причины и механизмы возникновения запоров. Иногда ЗФП могут быть обусловлены особенностями внутрисемейной обстановки или усугубляться ими, так что может понадобиться помощь семейного психолога.

Поведенческая терапия основывается на выработке режима посещения туалета с целью добиться регулярной дефекации. Обязательное условие эффективной дефекации — обеспечить хороший упор для ног, что может быть обеспечено наличием в туалете низкой скамейки для ребенка, на которую он может поставить ноги. Если дефекация не удалась, ребенка ни в коем случае нельзя наказывать, и, наоборот, нужно хвалить в случае удачи [8].

Коррекция питания при запорах является обязательным компонентом лечения: показана диета, включающая зерновые, фрукты и овощи [9]. Недостаточное употребление пищевых волокон в ежедневном рационе является фактором риска возникновения запора [8]. Национальной академией наук США (United States National Academy of Sciences) предложена норма потребления пищевых волокон из расчета 14 г на 1000 ккал (15 г для годовалого ребенка в сутки), комитетом по питанию Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) — 0,5 г/кг (до 35 г/сут) [10–12]. Российское общество детских гастроэнтерологов рекомендует следующий расчет нормы потребления пищевых волокон: к возрасту ребенка прибавить 5–10 г в сутки ((5–10) + n, где n — возраст

Таблица 4

Принципы выбора терапии запоров функционального происхождения

СРК с запорами	ФЗ		Диссинергия
	С нормальным транзитом	С замедленным транзитом	
1. Диета с ограничением жиров, грубой клетчатки, сладостей, маринадов, лактозы и обогащением пищевыми волокнами 2. Снижение висцеральной чувствительности (тримебутин) 3. Пробиотики 4. Пребиотики 5. Слабительные с осмотическим действием (лактулоза, лактитол, полиэтиленгликоль)	1. Диета с обогащением пищевыми волокнами, овощи и фрукты 300–400 г/сут 2. Физическая активность 3. Слабительные с осмотическим действием (лактулоза, лактитол, полиэтиленгликоль)	1. Диета с обогащением пищевыми волокнами, овощи и фрукты 300–400 г/сут 2. Физическая активность 3. Очистительные клизмы 4. Термоконтрастные клизмы 5. Комбинация слабительных осмотического и стимулирующего действия	1. Туалетный тренинг 2. Свечи с глицеролом перед дефекацией 3. Свечи с гиосцина бутилбромидом 4. Биологическая обратная связь 5. Физиотерапия 6. Лечебная физкультура

в годах, т. е. 6–11 г/сут для годовалого ребенка) [13]. Из питания рекомендуется исключить продукты, задерживающие опорожнение кишечника (табл. 3). Не рекомендуется «пища-размазня», пюреобразная, «еда на ходу», «перекусы». Наоборот, показана рассыпчатая пища, мясо/птица/рыба «куском». Обязателен «объемный» завтрак — для стимуляции «гастроцекального рефлекса».

При употреблении в пищу грубой клетчатки необходимо обеспечить достаточное потребление воды. Только одновременное употребление 25 г растительной клетчатки и не менее 2 л жидкости в сутки ускоряет кишечный транзит и размягчает кал [14].

Лекарственная (поддерживающая) терапии

Безболезненный стул мягкой консистенции достигается с помощью слабительных средств. При выработке тактики лечения ФЗ крайне важна индивидуальная программа лечения с учетом преморбидного фона и сопутствующей патологии. Главной проблемой в лечении ФЗ у детей являются возрастные ограничения при применении слабительных средств. Наряду со слабительными средствами, эффективно назначение нормокинетиков (тримебутин), пре- и пробиотиков, а также у части больных спазмолитиков и желчегонных средств.

В отечественной практике из всех групп слабительных, применяемых в детской практике, предпочтение отдается препаратам, обладающим осмотическим эффектом. Основным механизмом их действия является размягчение стула за счет удержания воды, что облегчает транспортировку химуса и делает дефекацию менее затрудненной. При этом увеличивается объем стула, стимулируется моторика кишечника, нормализуется транзит. К средствам этой группы относятся препараты на основе лактулозы, лактитола, макрогола. Особенностью лактулозы и лактитола является их пребиотическое действие. В качестве дополнительных средств лечения ЗФП могут рассматриваться препараты спазмолитики растительного происхождения, обладающие влиянием на секрецию желудочного сока и перистальтику кишечника [9]. Клинический опыт лечения запоров свидетельствует о целесообразности использования в комплексной терапии запоров желчегонных средств. Общие принципы дифференцированной терапии ЗФП в зависимости от характера патологического процесса приведены в табл. 4.

Таким образом, запоры функционального происхождения, являясь распространенной патологией детского возраста, требуют к себе внимания и нередко кропотливой дифференциальной диагностики. Своевременная диагностика функциональных нарушений органов пищеварения и их лечение необходимы для предотвращения развития осложнений и их эволюции в патологию органическую. ■

Литература

1. *Drossman D. A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006; 130: 1377–1390.
2. *Drossman D. D., Corazziari E., Delvaux M.* et al. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3 rd Edition. VA, USA: Degnon Associates, Inc.; 2006.
3. *Drossman D. A., Hasler W. L.* Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1257–1261.
4. *Hyams J. S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R. J., Staiano A., van Tilburg M.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child // Adolescent. Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1469–1480.
5. *Benninga S., Nurko M. A., Faure C., Hyman P. E., James Roberts I. St., Schechter N. L.* Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler // Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1443–1455.
6. *Burgers R., Levin A. D., Di Lorenzo C.* et al. Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria // J Pediatr. 2012; 161: 615–620 e1.
7. *Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R.* Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016; 150 (6): 1393–1407.
8. *Inan M., Aydiner C., Tokuc B.* Factors associated with childhood constipation // J Paediatr Child Health. 2007; 43: 700–706.
9. *Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D.* Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent // Gastroenterology. 2006; 130: 1527–1537.
10. *Morais M. B., Vitolo M. R., Aguirre A. N., Fagundes-Neto U.* Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29: 132–135.
11. *Lee W. T., Ip K. S., Chan J. S., Lui N. W., Young B. W.* Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study // J Pediatr Child Health. 2008; 44: 170–175.
12. *Castillejo G., Bulló M., Anguera A., Escribano J., Salas-Salvadó J.* A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients // Pediatrics. 2006 Sep; 118 (3): e641–8.
13. *Хавкин А. И., Файзуллина Р. А., Бельмер С. В., Горелов А. В., Захарова И. Н., Звягин А. А., Корниенко Е. А., Нижевич А. А., Печкуров Д. В., Потапов А. С., Приворотский В. Ф., Рычкова С. В., Шеина О. П.* Диагностика и тактика ведения детей с функциональными запорами (Рекомендации общества детских гастроэнтерологов) // Вопросы детской диетологии. 2014; 12 (4): 49–63.
14. *Carbohydrate and dietary fiber. In: Kleinman R. E.*, ed. Pediatric Nutrition Handbook, 6 th Edition, Community on Nutrition. American Academy of Pediatrics 2009; 104.

Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики

В. А. Аксенова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Н. И. Клевно, *кандидат медицинских наук*
Н. Н. Моисеева

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, *Москва*

Резюме. Проведено изучение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей и подростков в России за последнее двадцатилетие, дана характеристика работы в группах риска по заболеванию и проанализирована ее эффективность. Подведен итог внедрения методики выявления туберкулеза у детей с использованием инновационных технологий.
Ключевые слова: дети, туберкулез, скрининг, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, группы риска.

Abstract. Main epidemiologic indices of tuberculosis in children and teenagers in Russia during the latest twenty years were studied, work in the risk groups of the disease was described, and its efficiency was analysed. Implementation of method of tuberculosis diagnostic in children, using innovative technologies was summarized.
Keywords: children, tuberculosis, screening, Mantoux test, test with recombinant tuberculosis allergen, risk groups.

Туберкулез — это широко распространенное в мире инфекционное заболевание. По данным ВОЗ, около трети населения земного шара инфицировано *M. tuberculosis*. Большая часть инфицированных людей переносят латентные формы туберкулеза. Активация латентной инфекции происходит в условиях иммунодефицитного состояния (стресс, голодание, длительная глюкокортикоидная терапия, ВИЧ-инфекция и др.). В свою очередь, возбудитель инфекции — микобактерия туберкулеза — способствует дальнейшему углублению иммунодефицитного состояния [1]. Все это приводит к сохранению проблемы туберкулеза, несмотря на все проводимые мероприятия в борьбе с данной инфекцией. Около 1 млн заболевших — дети в возрасте до 15 лет, или 11% от всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3% до 25% общего числа заболевших туберкулезом [15].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции. Общеизвестно, что борьба с туберкулезом основывается на трех принципах: во-первых, быстром и раннем установлении диагноза; во-вторых, незамедлительном начале эффективного лечения, которое должно мониторироваться до конца, и, в-третьих, прекращении передачи инфекции. Без решения этих проблем справиться с распространением инфекции невозможно. Так что же происходит с туберкулезом в настоящее время в России? Какова эпидемическая ситуация? И что нового появилось в научных исследованиях во фтизиопедиатрии? Этим вопросам посвящено данное исследование.

Целью настоящей работы было определить особенности туберкулеза у детей в России в настоящее время, наметить новые подходы к профилактике и раннему выявлению туберкулеза.

В настоящее время активно используются во фтизиатрии новые научно-технические достижения для ранней диагностики заболевания: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания. Однако необходимо преодоление объективных трудностей, связанных с правильной интерпретацией получаемых данных, что напрямую влияет на показатели заболеваемости туберкулезом детей.

Одним из наиболее сложных вопросов, которые нам необходимо было решить, — это выяснить истинную эпидемическую ситуацию по туберкулезу в стране и определить факторы, на нее влияющие. Для этого проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (источники: формы Федерального статистического наблюдения № 8 и № 33, формы № 1 и № 4) в период с 1990 по 2015 гг. в целом по Российской Федерации.

Регистрируемая заболеваемость туберкулезом детей 0–14 лет за данный период имела значительные колебания: на первом этапе отмечен рост более чем вдвое к 2002 г. (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет показатель заболеваемости практически перестал меняться, отмечались лишь небольшие колебания в пределах 16,2–16,4 на 100 тыс. в пределах 95% доверительного интервала. К 2008 г. заболеваемость снизилась до 15,3 на 100 тыс. детского населения.

[1] Контактная информация:
v.a.aksenova@mail.ru

Последующие два года вновь отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 в 2009 г. до 16,6 на 100 тыс. детей в 2012 г. (3688 впервые выявленных детей 0–14 лет). Лишь в последующие годы отмечена четкая тенденция к уменьшению числа выявленных детей с локальными формами туберкулеза.

Изучение возрастной динамики заболеваемости туберкулезом детей выявило следующие факты: в структуре заболевших преобладали дети 5–6 лет, что связано, как правило, с наиболее качественным профилактическим обследованием перед поступлением в школу и необходимостью отбора детей для ревакцинации БЦЖ. Данный факт подтверждается особенностью течения туберкулеза у детей на фоне качественной вакцинопрофилактики с наклонностью к «самоизлечению» и последующим формированием мелких петрификатов в лимфатических узлах и легочной ткани при недостаточно качественных профилактических осмотрах детского населения. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются только по поводу положительной чувствительности к туберкулину при пробе с 2 ТЕ стандартного туберкулина и других иммунологических методах диагностики. В целом по стране ежегодно регистрируется около 1500 детей 0–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. Однако в последние четыре года отмечена тенденция к увеличению числа таких детей (что можно объяснить улучшением работы фтизиатров по выявлению туберкулеза с использованием инновационных технологий). Только в 2015 г. выявлено 2776 детей с туберкулезом в фазе обратного развития (рис.).

Таким образом, изучение официальных государственных статистических показателей по туберкулезу у детей за последние два десятилетия показало, что если на первом этапе увеличение числа больных детей можно было объяснить только ухудшением экономических условий в стране, то в последующем на фоне снижения показателей заболеваемости взрослого населения продолжающееся увеличение числа как выявленных больных детей с активным процессом, так и с туберкулезом в фазе обратного развития (с посттуберкулезными петрификатами) не может характеризовать эпидемиологическую ситуацию в стране, а больше свидетельствует о дефектах работы при скрининговых обследованиях детского населения на туберкулез.

Рис. **Динамика выявления детей 0–14 лет с активным туберкулезом и кальцинатами в РФ**

В России последние 60 лет существует единая схема выявления туберкулеза у детей путем скринингового обследования всего детского населения методом туберкулинодиагностики с последующим обследованием у фтизиатра только лиц с положительными результатами на 2 ТЕ стандартного туберкулина как группы риска по заболеванию. Данные дети наблюдаются у фтизиатра в течение года и получают специфическую химиопрофилактику. На этапах внедрения этой схемы в сочетании с появлением противотуберкулезных препаратов, широко развитой системой изоляции и длительного лечения взрослых больных туберкулезом наблюдалось ежегодное снижение показателей заболеваемости туберкулезом в стране. В последующем, при появлении новых факторов риска, способствующих распространению туберкулеза в стране (появление ВИЧ, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, увеличение числа лиц с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями и др.), данная схема скрининга детского населения на туберкулез не позволяла своевременно и качественно проводить противотуберкулезную работу.

Из всего вышеизложенного следует, что туберкулез у детей и подростков в современных условиях остается серьезной проблемой. Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости, особенно в группах риска по туберкулезу, требуют как пересмотра существующих принципов формирования групп риска, так и серьезной коррекции всей системы противотуберкулезной помощи детям и подросткам.

Развитие генной инженерии, иммунологии, аллергологии, молекулярной биологии в конце прошлого века позволило расшифровать механизм пробы Манту. Было установлено, что туберкулин представляет собой суммарный экстракт антигенов *M. tuberculosis*, это определяет низкий уровень специфичности пробы. Обнаружить антигены, присущие только *M. tuberculosis*, удалось после завершения исследования по первичной структуре ее генома [20]. После того как рядом исследований в области молекулярной биологии у микобактерий были установлены гены, делегированные у микобактерий вакцинного штамма *M. bovis* (BCG), область RD1, и специфичные в отношении микобактерий туберкулеза, были получены соответствующие белки, в частности, ESAT-6 и CFP-10. При использовании рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10, специфично присутствующих в *M. tuberculosis*, но отсутствующих у *M. bovis* (BCG) и у большинства непатогенных микобактерий, были созданы тесты для диагностики туберкулезной инфекции. За последние 7 лет в практику противотуберкулезной службы внедрены тесты QuantiFERON (QFT), T-SPOT.TB, основанные на применении Т-клеток, их продукции интерферона-γ_γ (IGRA — Interferon-Gamma Release Assays) [16–19].

В 2008 г. в НИИ молекулярной медицины ММА им. И. М. Сеченова был разработан новый препарат для аллер-

Таблица 1

Обследование детей и подростков при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного в 65 территориях РФ (2010–2012 гг.)

Количество детей	Год			Всего, абс. (%)
	2010, абс. (%)	2011, абс. (%)	2012, абс. (%)	
Обследовано	449 353	868 606	950 235	2262194
Положительные реакции	48 735 (10,8)	122 758 (14,1)	129 012 (13,6)	300 505 (13,3)
Выявлено больных	1033 (0,2)	1598 (0,2)	2109 (0,2)	4740 (0,2)

годиагностики туберкулеза — аллерген туберкулезный рекомбинантный [11–14]. Представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL 21 (DE3)/CFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена — CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах *M. bovis* (BCG), включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные — БЦЖ и БЦЖ-М. Тест внедрен в работу противотуберкулезной службы с 2009 г. [6, 7]. Оценка эффективности применения аллергена туберкулезного рекомбинантного в разных клинических ситуациях позволила обосновать возможность замены традиционной туберкулинодиагностики на диагностику аллергеном туберкулезным рекомбинантным при массовом скрининге детей и подростков на туберкулезную инфекцию [2–5, 8, 12, 14].

Поэтому в России наиболее перспективным для проведения скрининговых обследований населения на туберкулез является данный инновационный метод диагностики, который прост в постановке и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование. По итогам внедрения Приказа Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» в 2010 г. в 37 регионах РФ, а с 2011 г. во всех регионах страны данный инновационный метод стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы [10, 11].

С целью изучения результатов внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным как метода обследования на наличие туберкулезного процесса в группах риска нами проведено широкомасштабное ретроспективное сплошное наблюдение в 65 территориях РФ с 2010 по 2012 гг. (n = 2 262 194). Возраст пациентов составил от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом (I группы диспансерного учета (ГДУ)) был 7 631 человек, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III А ГДУ) 2573 человек, пациентов VI ГДУ — 595 129 человек. Пациентов групп риска на участке педиатра обследовано в 26 территориях РФ 154 418 человек. В эту группу вошли дети с хроническими неспецифическими заболеваниями (сахарный диабет, воспалительные заболевания органов дыхания, мочевыводящей системы и др.). Изучены результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и частота выявления туберкулеза с использованием этого метода. Положительные реакции составили от 10,8% до 14,1%. За этот период времени выявление больных туберкулезом детей при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составило 0,2%. Выявление туберкулеза из числа лиц с положительными реакциями на пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составило в 2010 г. 2,1%, в 2011 г. — 1,3%, в 2012 г. — 1,6% (табл. 1).

Таким образом, нами доказано, что внедрение нового инновационного метода обследования детей с целью идентификации туберкулезной инфекции и выявления локальных форм туберкулеза дает возможность формирования на участке фтизиатра групп наиболее высокого риска заболевания туберкулезом и обеспечивает проведение эффективного профилактического лечения среди лиц, наблюдающихся у фтизиатра в группах риска. Полученные результаты дали нам основание необходимости дальнейшего внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в России как скринингового метода обследования на туберкулез всего детского населения старше 8 лет взамен общепринятой туберкулинодиагностики, что может позволить сократить ненужные расходы на обследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом.

С этой целью мы изучили эффективность применения для массовой диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков кожных проб Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети одного из регионов страны (Ставропольского края) и оценили отдаленные результаты применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции. Период проведения исследования 2011–2015 гг. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, одобрены комитетом по этике ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России. Работа являлась фрагментом выполняемых в указанном учреждении исследований по теме: «Совершенствование противотуберкулезной помощи в России», номер государственной регистрации 01.2.012.61655. Объектом исследования были дети в возрасте от 8 до 17 лет, учащиеся школ города Ставрополя. За период с 2012 по 2015 гг. пробами Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным всего обследовано 97 634 человека. Нами также ретроспективно, сплошным методом, оценены изменения численности и структуры контингентов, наблюдаемых на одном фтизиатрическом участке в противотуберкулезном диспансере при использовании различных схем иммунодиагностики туберкулеза у детей старше 8 лет. Всего на данном участке в 2011 г. зарегистрированы 9334 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, в 2012 г. — 10 352, в 2013 г. — 10 337. На диспансерном учете у фтизиатра в группах риска заболевания туберкулезом состоят 437, 315 и 310 человек в 2011–2013 гг. соответственно. В 2011 г. дети обследовались по традиционной методике. При скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 2012 г. нами обследовано 4745 школьников, в 2013 г. — 4691.

Длительность применения скрининга с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети в г. Ставрополе составляла четыре года, что позволило в заключение нашего исследования провести оценку отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции по случаям пропуска локальных форм туберкулеза. По нашим данным, при переходе на новую схему иммунодиагностики туберкулеза у школьников старше 8 лет, уменьшается общее количество детей,

состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, с 4,6% всего детско-подросткового населения до 3%. Практически в три раза уменьшилось число детей в возрасте с 8 до 17 лет, взятых под наблюдение фтизиатра по результатам массового осмотра. Если при работе по традиционной методике шестая группа состояла в основном из VI А ГДУ (впервые инфицированные микобактерией туберкулеза), то при диагностике с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в поле зрения фтизиатра попадают в 94,2% случаев давно инфицированные дети и подростки. Фактически мы имеем дело с новой группой риска заболевания туберкулезом.

Оценка результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции в г. Ставрополе в динамике на протяжении четырех лет показана в табл. 2. Число детей в возрасте 8–17 лет, положительно реагирующих на указанную пробу при проведении массовых обследований, оставалось стабильным (колебания от 0,85% до 1,0% статистически не значимы). Число детей в возрасте 8–17 лет, взятых под диспансерное наблюдение в группу риска развития туберкулеза по результатам массовых обследований с применением пробы аллергеном туберкулезным рекомбинантным, также стабильно.

Состав школьников год от года меняется. За время нашего исследования каждый год четверть детей принимали участие в скрининговом обследовании впервые по достижении школьного возраста. Заболевание туберкулезом выявлялось лишь у школьников, принимающих участие в скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным впервые. Всем школьникам с положительным результатом скрининга было проведено контролируемое превентивное лечение. При этом отмечена отчетливая тенденция к уменьшению доли выявленной специфической патологии при применении новой методики скрининга на протяжении нескольких лет с 13,6% до 6,7%, $p = 0,0216$. Случаев пропуска локальных форм туберкулеза при оценке отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции по достижению ими подросткового возраста при флюорографическом обследовании выявлено не было.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что продолжающийся рост показателей по туберкулезу у детей в России в последние годы с последующим снижением к 2015 г. произошел благодаря внедрению новых методик диагностики в детском возрасте в регионах страны. Переход на скрининг с аллергеном туберкулезным рекомбинантным всего детского населения старше 8 лет позволяет улучшить качество ранней диагностики туберкулеза, способствует более полноценному излечению различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков и повышению эффективности противотуберкулезной помощи детям и подросткам в целом.

Таблица 2

Результаты применения различных методов иммунодиагностики туберкулеза у школьников в городе Ставрополе

Год наблюдения/ метод скрининга	«+» ПМ, «+» АТР, % от обследованных	Подлежат наблюдению ПТД, % от обследованных	Выявлено локальных форм туберкулеза, % от групп риска
2011, Манту	93	2,1	0,14
2012, АТР	0,85	0,85	13,6
2013, АТР	0,7	0,4	14,1
2014, АТР	1,1	0,6	11,5
2015, АТР	1,0	0,7	6,7

Примечание. ПМ — проба Манту; АТР — аллерген туберкулезный рекомбинантный; ПТД — противотуберкулезный диспансер.

Острой проблемой в стране становится заболеваемость детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Уровень распространения как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции среди детей 0–14 лет является отражением напряженности эпидемиологической ситуации по данным заболеваниям. В этом плане очень важны мероприятия по выявлению детей, больных как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией, находящихся в контакте.

Ежегодно, согласно форме № 61, в РФ регистрируется от 720 до 800 впервые выявленных детей 0–14 лет, больных ВИЧ-инфекцией. Показатель регистрируемой заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей в возрасте 0–14 лет составлял в 2012 г. 3,5 (95% ДИ 3,2 –3,7) на 100 тыс. детского населения (в 17,8 раза меньше, чем у лиц, старше 14 лет — 62,0 на 100 тыс.). При этом нужно отметить значительное превышение (в семь раз) значения показателя для детей 0–7 лет по сравнению с возрастом 8–14 лет: 5,6 (95% ДИ 5,2–6,0) и 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0) соответственно.

Какую роль играет очаг туберкулезной инфекции в развитии туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, мы попытались установить на примере 166 детей с сочетанной инфекцией в возрасте от 0 до 14 лет, вошедших в наше собственное исследование. В табл. 3 и 4 представлена частота и характер установленных контактов у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Контакт с больным туберкулезом установлен более чем у 70% детей с сочетанной патологией.

В подавляющем большинстве (90,8%) случаев заболевшие туберкулезом дети с ВИЧ-инфекцией были из родственного (постоянного) контакта, из них в 79% случаев туберкулезом были больны родители. Причем источником заражения чаще являлись матери, нежели отцы: 36% против 16% ($p < 0,05$). Этот факт можно объяснить наличием ВИЧ-инфекции преимущественно у матерей больных туберкулезом детей, а ВИЧ-инфекция, как известно, является мощным фактором риска развития заболевания у лиц, инфицированных микобактерией.

Таким образом, как оказалось, общая беда для всех детей, заболевших туберкулезом (без ВИЧ-инфекции, с ВИЧ-инфекцией), — не только контакт с больными туберкулезом, но и дефекты диспансерного наблюдения за детьми в очагах инфекции.

Заключение

Проведенный анализ эпидемической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей в настоящее время приобрел отличия по сравнению с предыдущими годами. Наблюдается четкая тенденция преобладания малых его форм без поражения легочной ткани и со склонностью к самопроизвольному излечению. На этом фоне появились новые группы риска по заболеванию и проблемы с лечением детей из очагов, особенно с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии и ВИЧ-инфекцией, при сохраняющихся высоких показателях заболеваемости детей из очагов туберкулезной инфекции.

Опыт использования современных инновационных диагностических методик раннего выявления туберкулеза и отбора групп риска для проведения превентивного лечения и углубленного обследования в России показал высокую эффективность и необходимость широкого внедрения. Приоритетом должна стать первичная вакцинопрофилактика в раннем детском возрасте и актив-

Таблица 3

Частота установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Количество больных	Контакт не установлен		Контакт установлен		Характер контакта, абс., %*			
	Абс.	%	Абс.	%	МБТ (-)		МБТ (+)	
					Абс.	%	Абс.	%
n = 166	47	28,3	119	71,7	38	32,0	81	68,0

*Примечание. * Процент от числа известных контактов; МБТ — микобактерия туберкулеза.*

Таблица 4

Характеристика установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией

Количество больных	Характеристика установленных контактов, абс. (%)							Всего детей	Из очага смерти
	Семейный			Родственный		Множественный	Непостоянный (друзья, квартирный)		
	Мать	Отец	Мать + отец	Бабушка, дедушка	Тетя, дядя				
n = 119	43 (36,0)	19 (16,0)	15 (12,6)	7 (5,9)	7 (5,9)	17 (14,4)	11 (9,2)	119 (100)	26 (22)

ное выявление туберкулезного процесса с использованием инновационных диагностических методов у детей школьного и подросткового возраста. Скрининг с использованием аллергена рекомбинантного для детского населения старше 8 лет позволяет уже на этапе общей лечебной сети целенаправленно выделить группы наиболее высокого риска заболевания туберкулезом.

По результатам данного широкомасштабного исследования в России в настоящее время пересмотрены подходы к раннему выявлению туберкулеза у детей и профилактическому лечению детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом, согласно которым для лечения отобраны только наиболее угрожаемые пациенты. Изданы Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции в России и приказ Минздрава РФ № 951 [11].

Все вышеизложенное обосновывает необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. ■

Литература

1. *Аксенова В.А.* Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туб. 2002. № 1. С. 6–9.
2. *Богданова Е.В.* Влияние семейного контакта на развитие туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста // Проблемы. туб. 1997. № 4. С. 9–11.
3. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А.* Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 5. С. 40–41.
4. *Барышникова Л.А., Сиротко И.И.* Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 8. С. 19.
5. *Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г.* и др. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 6. С. 31–36.
6. *Киселев В.И., Барановский П.М.* Клинические исследования нового кожного теста «диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009. № 2. С. 11–16.
7. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. акад. РАН и РАМН М.А. Пальцева. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. С. 40–96.
8. *Ставицкая Н.В., Молчанова Н.В., Дудченко Д.В., Дорошенкова А.Е.* Оптимизация скрининга туберкулезной инфекции у детей // Туберкулез и болезни легких. 2013. № 12. С. 59–64.
9. *Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г.* Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом легких детей из очагов туберкулезной инфекции. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. Тезисы докладов. М., 2007. С. 260.
10. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10. 2009 г. N 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03. 2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
12. *Сокольская Е.А., Аксенова В.А.* Применение в клинической практике у детей и подростков с хронической неспецифической патологией кожного теста «Диаскинтест» / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». СПб, 2011. С. 381–382.
13. *Старшинова А.А.* Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2013.
14. *Слогоцкая Л.В.* Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. д-ра мед. наук, М., 2011. 45 с.
15. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015. 298 с.
16. *Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H.* et al. Double-blind randomized Plhase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // Tuberculosis. 2008. V. 88. P. 249–261.
17. *Brosch, R., Gordon S.V., Billault A., Gamier T., Eiglmeier K., Soravito C., Barrel B.G., Cole S.T.* Use of Mycobacterium tuberculosis H37 Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics // Infect. Immun. 1998. V. 66. P. 2221–2229.
18. *Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G., Rosenkrands I., Andersen P.* Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis and for its absence in Mycobacteriuin bovis BCG // Infect. Immun. 1996. V. 64. P. 16–22.
19. *Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane // Chest. 2007. V. 131. P. 1424–1434.
20. *Cole S., Brosch R., Parkhill J.* et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence // Nature. 1998. Vol. 393. P. 537–544.

Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей

Г. А. Харченко*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
О. Г. Кимирилова*, *кандидат медицинских наук*
А. А. Кимирилов**

**** ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ,** Астрахань*
***** ГБУЗ ОИКБ им. А. М. Ничоги,** Астрахань*

Резюме. В настоящее время заболеваемость менингококковой инфекцией (МИ) распределяется по различным регионам России неравномерно. Средние показатели по стране находятся в интервале от 0,7 до 2 на 100000 населения с более высокими показателями у детей (до 6–8 на 100000 детей), что может рассматриваться и не исключает возможность перехода спорадической заболеваемости к эпидемической.
Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, клиника, эпидемиология.

Abstract. Currently, the incidence of meningococcal infection (MI) is distributed in different regions of Russia unevenly. The average level for the country lies in the interval from 0,7 to 2 per 100,000 population with higher rates in children up to 6–8 per 100,000 children, which can be considered and does not exclude the possibility of transition from the sporadic incidence to the epidemic.
Keywords: meningitis, children, clinic, epidemiology.

Заболеваемость менингококковой инфекцией (МИ) в России в течение последних 5 лет носила спорадический характер. Показатель заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) снизился до 2 и ниже на 100 000 населения, характеризовался неравномерным распределением заболеваемости по регионам. Более высокие показатели заболеваемости (6–8 на 100 000 населения) отмечались в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. У детей до 14 лет показатель заболеваемости ГФМИ 2,6, а у детей до 1 года 12–18 на 100 000 детей [1]. На сегодняшний день заболеваемость МИ в различных регионах России находится в интервале от 0,7 до 2 и выше на 100 000 населения, что может рассматриваться и не исключает период перехода спорадической заболеваемости к эпидемической. ГФМИ характеризуются выраженной тяжестью течения, большой частотой развития неотложных состояний, высоким показателем летальности — 12 и более на 100 000 детей. Важным фактором риска неблагоприятного исхода является ранний возраст ребенка [2, 3]. Наибольшее этиологическое значение в развитии заболевания имеют менингококки серогрупп A, B, C. В последние годы фиксируется рост заболевания, вызванного менингококком серогруппы C с развитием молниеносных форм заболевания и высокой летальностью [4]. Несмотря на существенные различия уровня заболеваемости ГФМИ в различных регионах России менингококковая инфекция сохраняет свою актуальность повсеместно [5–8].

Цель исследования: установить клинико-эпидемиологические особенности ГФМИ у детей при спорадической заболеваемости.

Материал и методы: проведен анализ 180 историй болезни детей в возрасте до 14 лет, лечившихся в Областной инфекционной клинической больнице г. Астрахани в период с 2000 по 2016 г. с диагнозом ГФМИ. Диагноз заболевания устанавливался по наличию типичных клинических симптомов ГФМИ и подтверждался данными лабораторных исследований: методом бактериоскопии крови и ликвора (окраска метиленовым синим), культуральным методом при выделении *N. meningitidis* из крови и ликвора, реакцией латекс-агглютинации с использованием набора латекс-диагностикумов для определения специфических антигенов *N. meningitidis* серогрупп A, B, C, выделением ДНК менингококка в крови или ликворе методом ПЦР с гибридационной флюоресцентной детекцией, иммуноферментным анализом.

[1] Контактная информация: Xarchenkoga@mail.ru

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ SPSS Statistica 17.0 и Microsoft Exell 2003.

Результаты и обсуждение

В Астраханской области подъем заболеваемости МИ, начавшийся в 70-х годах прошлого столетия, протекал волнообразно с максимальными пиками в 3 года, а показатель заболеваемости ГФМИ у детей в различные годы находился в интервале от 8 до 26,7 на 100 000 детского населения. С 2002 г. заболеваемость ГФМИ стала снижаться. В последние 5 лет ГФМИ у детей регистрируются в виде единичных случаев, а показатель заболеваемости находится в интервале от 1,28 до 1,73 на 100 000 детского населения. Среди лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ у детей, у 126 (70%) больных этиологическим фактором являлся менингококк серогруппы А, а на долю серогрупп В и С приходилось только 30% случаев.

Среди больных ГФМИ дети в возрасте до 3 лет составляли 66,7%, из которых на долю детей до одного года приходилось 44,4% от общего количества больных. Существенной разницы заболеваемости в зависимости от пола ребенка не отмечалось (54,5% — мальчики, 45,5% — девочки). У 122 (67,8% от общего количества) заболевание развивалось на неблагоприятном преморбидном фоне. У 49 (27,2%) детей раннего возраста в анамнезе установлены сведения о перинатальном поражении центральной нервной системы, у 46 (25,5%) частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). У 20 (11,1%) анемия различной степени выраженности, у 7 (3,9%) аномалии развития сердца (открытое овальное окно, дефект межжелудочковой, межпредсердной перегородки и др.).

При наличии типичных клинических симптомов МИ у 162 (90%) заболевших: острое, внезапное начало заболевания, гипертермия, головная боль, повторная рвота, не связанная с приемом пищи и не приносящая облегчения в первый день заболевания, госпитализировано 120 (66,7%) больных. Госпитализация остальных 60 (33,3%) пациентов приходилась на вторые-третьи сутки заболевания при появлении у больного судорог, геморрагической сыпи, менингеального синдрома. Направительный диагноз у 52 (28,9%) больных был ошибочным. У 34 (18,9%) имевшаяся неврологическая симптоматика расценивалась как нейротоксикоз, у 18 (10%) при наличии рвоты и учащении стула как гастроэнтерит. Из 180 больных ГФМИ у 82 (45,5%) диагностирован менингит, у 62 (34,4%) менингококцемия, у 30 (16,7%) менингит + менингококцемия, у 6 (3,3%) менингоэнцефалит.

Тяжелые формы заболевания отмечались у 144 (80%) больных, сопровождались развитием инфекционно-токсического шока у 46 (31,9%), основными симптомами которого являлись артериальная гипотензия, тахикардия, расстройства сознания, цианоз кожных покровов, олиго- или анурия, на фоне быстрого нарастания геморрагической сыпи и появления ее на лице и слизистых оболочках. Клиника отека головного мозга отмечалась у 34 (18,9%) пациентов от общего числа тяжелых форм заболевания. Первыми признаками отека головного мозга являлись: резкие головные боли, многократная рвота, психомоторное возбуждение, судороги тонико-клонического характера, потеря сознания, одышка с участием вспомогательной мускулатуры, сужение зрачков с вялой реакцией на свет.

У 12 (6,7%) пациентов заболевание началось с клиники назофарингита, основными симптомами которого являлись: яркая гиперемия, отечность и гиперплазия фолликулов задней стенки глотки, заложенность носа, субфебрильная температура тела с последующей генерализацией процесса на 2–3 день заболевания и развитием типичных признаков ГФМИ. У 6 (3,3%) больных на фоне острого начала гипертермии отмечался кишечный синдром в виде учащения стула, изменения его консистенции и наличия примеси крови с последующим появлением геморрагической сыпи через 12–17 часов от начала заболевания и развитием всего симптомокомплекса, присущего менингококцемии.

Менингококковый менингит в 100% случаев начинался остро. В первые сутки заболевания на первый план выступали симптомы токсикоза, общемозговой симптоматики (головная боль, повторная рвота), нарушение сознания до сопора, у 38 (46,3%) судороги клонико-тонического характера, у 39 (47,6%), менингеального синдрома, различной степени выраженности, в виде ригидности мышц затылка, симптомов Кернига и Брудзинского. Клинические симптомы токсикоза сохранялись у 76 (92,6%) больных менингитом в течение 4,6 ± 1,3 дня, нарушение сознания купировалось на 2,8 ± 0,7 дня, менингеальный синдром на 7,6 ± 1,9 дня от начала лечения. В общем анализе крови у 80 (97,6%) больных лейкоцитоз 15,8 ± 6,4 × 10^9/л, нейтрофилез 83,4 ± 5,2%, СОЭ 39,7 ± 12,3 мм/час. Цитоз ликвора от 980,0 ± 30,6 до 16000,0 ± 126,5 клеток в 1 мкл и более нейтрофильного характера (100%). Санация ликвора на фоне антибактериальной терапии у 48 (58,3%) больных менингитом наступала на 12,3 ± 1,6 дня, у 34 (41,5%) на 16,5 ± 2,8 дня заболевания.

В клинике смешанных форм (менингит + менингококцемия) превалировали общемозговая симптоматика, нарушение гемодинамики над геморрагическим и менингеальным синдромом у 26 (86,7%) от числа больных данной формой заболевания.

Менингококцемия начиналась у всех больных с повышения температуры до 39–40 °С и появления сыпи геморрагического характера, чаще на бедрах и ягодицах (в начале заболевания) с быстрым распространением на туловище, конечности, лицо. Наличие сыпи на лице являлось неблагоприятным признаком, присущим наиболее тяжелым формам менингококцемии. Геморрагическая сыпь появлялась в среднем через 12,0 ± 4,8 часа от начала заболевания, имела различную форму и размеры и на фоне бледности кожных покровов выглядела ярко. К концу первых суток с момента появления сыпи в центре элемента появлялся некроз тканей. При поступлении больных в первые часы заболевания, сыпь не достигала крупных размеров, была необильной и бесследно исчезала на фоне антибактериальной терапии и введения гормонов, что отмечалось у 12 (19,3%) больных менингококцемией. У 26 (41,9%) имелись высыпания на слизистых полости рта, конъюнктивы, склер. У 15 (24,2%) больных менингококцемией отмечалось наличие «раш сыпи» пятнисто-папулезного или розеолезного характера (в первые часы заболевания), которая быстро сменялась типичной геморрагической сыпью. У 17 (27,4%) больных менингококцемией отмечались различные виды кровотечений: носовые, из мест инъекций, внутренние кровотечения, причиной которых являлось развитие коагулопатии потребления. Продолжительность токсикоза при менингококцемии составляла 6,7 ± 0,9 дня,

Рис. 1. **Больная Р., 17 лет. Генерализованная менингококковая инфекция, фульминантная менингококцемия**

лихорадки 4,5 ± 0,6 дня. Средняя длительность заболевания 13,6 ± 2,4 дня.

Фульминантные формы менингококцемии с клиникой полиорганной недостаточности, закончившиеся летально, диагностированы у 8 (8,7%) от числа больных менингококцемией и смешанными формами МИ. Заболевание начиналось внезапно с повышения температуры тела до 40 °С. В первые часы болезни появлялась обильная геморрагическая сыпь, имевшая тенденцию к слиянию с одновременным развитием клиники инфекционно-токсического шока, ДВС-синдрома (различные виды кровотечений), судорог, нарушений сознания, синдрома полиорганной недостаточности.

Приводим клинические наблюдения фульминантной менингококцемии.

Больная Р., 17 лет. Заболевание началось с катаральных явлений (насморк, кашель, умеренная головная боль, субфебрильная температура). На второй день заболевания состояние резко ухудшилось. Температура тела повысилась до 40,5 °С, появилась необильная розеолезная сыпь на туловище.

При поступлении состояние тяжелое. Больная без сознания. Геморрагическая сыпь на лице, туловище, конечностях, нарастающая в динамике, кровотечения из мест инъекций, судороги клонико-тонического характера. Тахикардия до 160 в 1 минуту, пульс слабого наполнения и напряжения, артериальное давление 60/20. Олигоанурия. Декомпенсированный ацидоз, гипоксемия. На фоне интенсивной этиотропной и патогенетической терапии (левомицетин сукцинат натрия, глюкокортикостероиды, ингибиторы протеаз, сердечные гликозиды, маннитол, растворы электролитов и др.) шок и клиника отека мозга нарастали. Через 12 часов после поступления в реанимационное отделение наступила смерть от остановки дыхания и сердечной деятельности.

Заключительный клинический диагноз: «Генерализованная менингококковая инфекция, фульминантная менингококцемия. Осложнения: инфекционно-токсический шок III степени, синдром полиорганной недостаточности (церебральной, сердечной, легочной, почечной), ДВС-синдром».

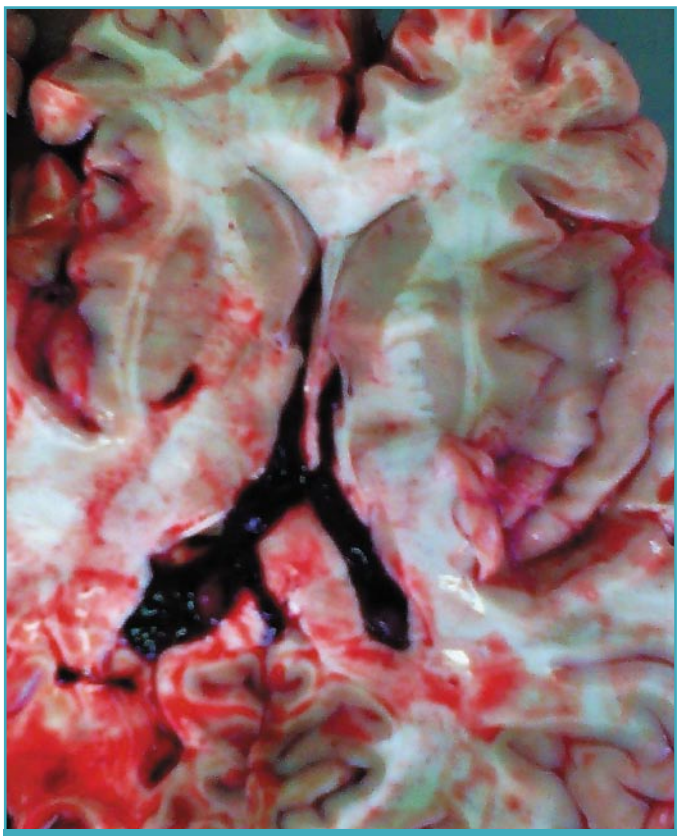


Рис. 2. **Кровоизлияния в желудочки и вещество головного мозга у больной Р.**

При патологоанатомическом исследовании определялись множественные кровоизлияния в легких, плевре, сердце, почках, печени, надпочечниках, оболочках и веществе головного мозга.

У данной больной заболевание началось с назофарингита с последующей генерализацией процесса на второй день заболевания и развитием типичной фульминантной формы заболевания с летальным исходом. Иллюстрация данного наблюдения представлена рис. 1 и 2.

Клиническое наблюдение фульминантной формы менингококцемии у ребенка раннего возраста.

Ребенок А., возраст 6 месяцев. Заболел остро, внезапно. Температура тела повысилась до 40 °С, стал беспокойным, появилась многократная рвота, не связанная с приемом пищи или жидкости. Госпитализирован через 4 часа от начала заболевания. Состояние при поступлении крайне тяжелое. Клиника септического шока в стадии декомпенсации. Кожные покровы бледные. Геморрагическая сыпь на лице, конечностях сливного характера (типа трупных пятен). Тахикардия до 170 сердечных сокращений в минуту. Тоны сердца глухие. Судороги тонико-клонического характера. В анализах крови лейкоцитоз, нейтрофиллез, палочкоядерный сдвиг, тромбоцитопения. Показатель креатинина 165 мкмоль/л. Гипокоагуляция. Проведенные лечебные мероприятия: искусственная вентиляция легких, кортикостероиды (преднизолон, Дексазон, гидрокортизон), допамин, трансфузии свежезамороженной плазмы, хлорамфеникол из расчета 100 мг/кг (суточная доза), иммуноглобулин внутривенно Пентаглобин, дезинтоксикационная терапия под контролем диуреза. На фоне проводимой терапии у больного прогрессировали симптомы полиорганной недостаточности, перестал мочиться (анурия). Ребенок умер через 26 часов от начала заболевания.

Рис. 3. **Больной А., 6 месяцев. Диагноз: генерализованная менингококковая инфекция, фульминантная менингококцемия, инфекционно-токсический шок III степени, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности**

Клинический диагноз. Основной: «Генерализованная менингококковая инфекция, фульминантная менингококцемия. Осложнения: инфекционно-токсический шок III степени, ДВС-синдром, синдром полиорганной недостаточности». Иллюстрацией данного наблюдения является рис. 3.

Учитывая быстрое развитие жизнеугрожающих состояний у больных ГФМИ, ранняя диагностика и начало терапии уже на догоспитальном этапе (преднизолон 5–10 мг/кг массы тела и более, в зависимости от степени шока, Лазикс 1% — 1–2 мг/кг массы тела, хлорамфеникол 25 мг/кг массы тела — разовая доза) могут повлиять на исход заболевания. С эпидемиологической точки зрения ранняя диагностика МИ прерывает распространение возбудителя больным в связи с его изоляцией.

Выводы

В возрастной структуре генерализованных форм менингококковой инфекции превалируют дети в возрасте до 3 лет (66,7%) с неблагоприятным преморбидным фоном, из которых 44,4% приходится на детей до одного года.

У 70% заболевших ГФМИ детей Астраханской области этиологическим фактором болезни являлся менингококк серогруппы А.

В структуре клинических форм менингококковой инфекции менингит составил 45,5%, менингококцемия 28,9%, менингит и менингококцемия 22,2%. Фульминантная форма менингококцемии, закончившаяся летально, отмечалась у 8,7% больных (от общего числа больных менингококцемией и смешанными формами заболевания).

Основными причинами ошибок диагностики ГФМИ на догоспитальном этапе являлись:

- недооценка внезапного ухудшения состояния, нарастающей головной боли на фоне лихорадки и появления рвоты у больных с ОРВИ на 2–3 день заболевания, что характерно для генерализации МИ у больных с менингококковым назофарингитом и требует обязательного осмотра кожных покровов и определения менингеальных симптомов;
- внезапное появление сыпи пятнистого, папулезного, розеолезного, петехиального и другого характера («раш сыпь») на фоне гипертермии, что характерно для менигококцемии.

Снижению заболеваемости менингококковой инфекцией может способствовать вакцинация, позволяющая прервать циркуляцию менингококка. С целью вакцинации по эпидемиологическим показаниям в России применяются: вакцина менингококковая группы А; А и С полисахаридная сухая (Россия); Менинго А и С (Франция, применяется с возраста 18 месяцев, а по показаниям с 3-месячного возраста); Менцевакс ACWY (Англия, применяется с возраста 24 месяца, а по показаниям с 3-месячного возраста), конъюгированная менингококковая вакцина С Menjugate. Эпидемиологическая эффективность менингококковых полисахаридных и конъюгированных вакцин от 60% до 80%. ■

Литература

1. *Королева И. С., Беложитский Г. В., Королева М. А.* Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. Т. 2. С. 15–20.
2. *Рычкова О. А., Кашуба Э. А., Орлов М. Д., Пряхина О. В., Некрасова К. С.* Иммунный статус детей первого года жизни в зависимости от клинической формы менингококковой инфекции // Лечение и профилактика. 2012. Т. 3 (4). С. 25–30.
3. *Скрипченко Н. В., Вильниц А. А.* Менингококковая инфекция у детей // Руководство для врачей. СПб: Тактик-Студио, 2015. 840 с.
4. *Лобзин Ю. В., Скрипченко Н. В., Вильниц А. А., Иванова М. В.* Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованных форм менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга // Журнал инфектологии. 2012. Т. 8 (1). С. 19–25.
5. *Hart C. A., Tompson A. P.* Meningococcal disease and management in children // BMJ. 2006. Т. 333 (30). P. 685–690.
6. *Гульман Л. А., Крившиц Т. С., Мартынова Г. П.* Менингококковая инфекция у детей: ошибки в диагностике и лечении, причины летальных исходов // Сибирское инфекционное обозрение. 2008. Т. 51 (3). С. 20–28.
7. *Мартынова Г. П., Кутищева И. А., Бочвиненс Я. А., Кузнецова Н. Ф.* Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей в период спорадической заболеваемости // Инфектология. 2005. Т. 7 (2). С. 59–65.
8. *Харченко Г. А., Кимирилова О. Г., Кимирилов А. А.* Диагностические трудности менингококцемии у детей в межэпидемический период // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. Т. 6. С. 73–76.

Поражения нервной системы при боррелиозах у детей

И. Х. Белялетдинова*, [1]
И. В. Митрофанова**
М. И. Прыткова**
С. В. Шахгильдян**
Н. Н. Зверева***, *кандидат медицинских наук*

*** ФБГНУ ИПВЭ им. М. П. Чумакова,** *Москва*
**** ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ,** *Москва*
***** ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ,** *Москва*

Резюме. Описан спектр неврологических осложнений у детей с клещевыми боррелиозами. В исследование были включены дети в возрасте от 0 до 16 лет, госпитализированные с признаками поражения нервной системы на фоне клещевого боррелиоза в период с 2011 по 2015 гг. В период наблюдений клинические синдромы включали в себя менингит, мононейропатию.
Ключевые слова: боррелиоз, нейроборрелиоз, менингит, нейропатия лицевого нерва, дети, эритема.

Abstract. The spectrum of neurological complications in children with Lyme borreliosis is described. The study included children aged 0–16 years who were placed into hospital with signs of affection of nervous system against the background of borreliosis in the period from 2011 to 2015. During the observation, clinical syndromes included: meningitis, mononeuropathy.
Keywords: Lyme disease, neuroborreliosis, meningitis, facial nerve neuropathy, children, erythema.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) представляют собой полиэтиологическую группу зоонозных инфекций из группы спирохетозов, передающихся через укусы иксодовых клещей и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению. Актуальность ИКБ обусловлена широким его распространением как во всем мире, так и в России [1, 2], массовостью ежегодных новых случаев заболевания, полиморфизмом клинических проявлений [3, 4], способностью заболевания протекать в латентной форме и принимать хроническое течение с длительной утратой трудоспособности [5], недостаточной изученностью эффективности антибиотикотерапии, отсутствием мер специфической профилактики [6].

На долю безэритемных форм болезни приходится от 4% до 32%. При этом у 20–40% заболевших ИКБ отсутствует не только эритема, но и сведения о клещевой инокуляции, что затрудняет своевременное выявление заболевания и способствует позднему проведению этиотропной терапии [7].

Отличительной особенностью у детей является сочетанное поражение нервной системы в виде менингита и паралича Белла [8].

В 2015 г., по данным Роспотребнадзора, выросла заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом на 15% в 73 субъектах РФ, зарегистрировано 7429 случаев болезни, из них 749 — среди детей.

Методы исследования

В период с 2011 по 2015 г. в Инфекционной клинической больнице № 1 г. Москвы под наблюдением находились 176 пациентов в возрасте от 0 до 16 лет с подтвержденным диагнозом «клещевой боррелиоз». Никто из пациентов не находился на иммуносупрессивной терапии, не был инфицирован ВИЧ и не имел злокачественных новообразований.

Больным проводилось клиническое обследование, которое включало ежедневный врачебный осмотр с оценкой неврологического статуса (оценка функции черепных нервов, определение мышечной силы (мышечная сила оценивается в баллах от 0 до 5), общий анализ мочи, крови, ликвора), методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись титры антител к боррелиям в сыворотке крови и ликворе.

Клиническое исследование ликвора включало определение белка (г/литр) на фотометрическом анализаторе «Микролаб 600», глюкозы и лактата (ммоль/литр) на автоматическом анализаторе ABL 800. Подсчет клеток в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) производился с применением реактива Самсона в камере Фукса–Розенталя.

Для серологического исследования использовали сыворотку венозной крови пациентов и ЦСЖ в начале заболевания и в динамике. Для определения серологических маркеров инфицирования и активности процесса применялись диагностические тест-системы производства «EUROIMMUN AG» (Германия): антитела класса M — «Anti-Borrelia plus VIsE ELISA (IgM)», антитела класса G — «Anti-Borrelia plus VIsE ELISA (IgG)».

Данное исследование одобрено этическим комитетом ИКБ № 1. Согласие родителей пациентов на использование информации из истории болезни получено.

Результаты

В период с 2011 по 2015 г. в Инфекционной клинической больнице № 1 г. Москвы мы наблюдали 176 пациентов в возрасте от 0 до 16 лет с диагнозом «клещевой боррелиоз», из них у 4 пациентов диагностирован менингит, а у 6 — нейропатия лицевого нерва.

Проанализированы истории 4 детей с менингитами. Жалобы, предъявляемые пациентами при поступлении в стационар: упорная головная боль, повторная рвота. При клиническом осмотре у всех

[1] Контактная информация: belyaletdinova_i@mail.ru

Таблица 1

Показатели клинического исследования ликвора у пациентов с менингитом на фоне клещевого боррелиоза

№ пациента	Белок, г/л	Цитоз, кл/мкл	Лимфоциты, %	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
№ 1	0,82	312	68	2,5	1,9
№ 2	0,90	178	90	2,1	1,9
№ 3	0,33	307	80	2,8	н/о
№ 4	0,39	57	36	3,8	1,6

Таблица 2

Серологические исследования ЦСЖ, сыворотки крови на обнаружение антител классов M, G к боррелиям

№ пациента	ЦСЖ		Сыворотка крови	
	IgM	IgG	IgM	IgG
№ 1	–	+	+	+
№ 2	–	–	–	+
№ 3	–	+	–	+
№ 4	–	–	+	–

Таблица 3

Локализация клещевой эритемы, срок ее возникновения, а также срок развития слабости лицевой мускулатуры от момента присасывания клеща

№ пациента	Место присасывания клеща	Срок возникновения эритемы от момента присасывания	Локализация эритемы	Срок возникновения нейропатии от момента присасывания
№ 1	Заушная область слева	30-й день	Заушная область слева	72-й день
№ 2	Заушная область справа	11-й день	Заушная область справа	12-й день
№ 3	Волосистая часть голова	31-й день	Левая щечная область	38-й день
№ 4	Задняя поверхность шеи	30-й день	Левая щечная область	34-й день
№ 5	Правое бедро	1-й день	Бедро	21-й день
№ 6	Нет	Нет	Нет	

пациентов выявлялись положительные менингеальные знаки. Всем проведена люмбальная пункция. Значения ликворограмм указаны в табл. 1.

У 3 пациентов было указание на присасывание клеща, у 2 из них — отмечалась эритема. У 1 пациента отсутствовал факт присасывания клеща, но отмечалась кольцевидная эритема. В среднем менингит развивался на 26-й день от момента присасывания. Госпитализировались дети в среднем на 7-й день от появления общемозговой симптоматики.

Серологические исследования ЦСЖ, сыворотки крови на обнаружение антител классов M, G к боррелиям приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, антитела класса M в ликворе не определялись, антитела класса G определялись у 2 пациентов в ликворе. В сыворотке крови IgG в диагностическом титре обнаружены у 3 пациентов, у одного пациента определялся только синтез IgM-антител в сыворотке.

Все пациенты получили антибактериальную терапию цефалоспоринами 3-го поколения, введенными внутривенно, в течение 21-го дня. Санация ликвора достигнута у 2 детей на 21-й день от начала болезни, у 2 — на 50-й.

При нейропатиях лицевого нерва дети поступали от 2 до 11 недель от момента присасывания клеща. Эритема отмечена у 5 из 6 пациентов. В табл. 3 указана локализация клещевой эритемы, срок ее возникновения, а также срок развития слабости лицевой мускулатуры от момента присасывания клеща.

Как видно из табл. 3, нейропатии лицевого нерва в большинстве случаев возникают у пациентов с присасыванием клеща в область головы и шеи, однако нейропатии также могут развиваться при других локализациях присасывания.

Серологические исследования на обнаружение антител классов M, G к боррелиям в сыворотке крови указаны в табл. 4.

Все пациенты получали комплексную терапию, включающую антибактериальную терапию, дегидратационную терапию, ноотропную терапию, стимуляторы нервно-мышечной передачи, витамины, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура, массаж.

Оценка мышечной силы в лицевой мускулатуре при поступлении и выписке у детей с нейропатией лицевого нерва на фоне боррелиоза указана в табл. 5.

Все пациенты выписаны из стационара с полным выздоровлением или улучшением.

Ниже приведены клинические примеры.

Клинический пример № 1

Девочка 5 лет госпитализирована в отделение 27 сентября.

Из анамнеза установлено, что в августе в Ногинском районе Московской области был факт присасывания клеща.

Динамика симптомов:

- 17 сентября — повышение температуры, однократная рвота;
- 20 сентября — головная боль, температура;
- 23 сентября — нормализация температура, сохраняется выраженная головная боль, нарастающая вялость.

Объективно на момент поступления: состояние средней степени тяжести, выраженная головная боль, в области шеи справа эритема диаметром 20 см, положительные менингеальные знаки, очаговой симптоматики нет.

Лабораторные данные:

- клинический анализ крови: лейкоциты 11,5 × 10^9/л, гемоглобин 147 г/л, тромбоциты 322 × 10^9/л;
- биохимический анализ крови: АЛТ 10 Е/л, АСТ 32 Е/л, КФК 47 Е/л, ЛДГ 218 Е/л;
- электрокардиография — вертикальное положение электрической оси сердца;
- спинномозговая жидкость: цитоз 533/3 (90% — лимфоциты, 10% — нейтрофилы), сахар 3,1 ммоль/л, белок 0,9 г/л;
- полимеразная цепная реакция крови на вирус клещевого энцефалита, возбудителей эрлихиоза, анаплазмоза и иксодового клещевого боррелиоза — отрицательно;
- серология ЦСЖ на вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус — отрицательно;
- серологическое исследование на иксодовый клещевой боррелиоз: кровь: IgM — отрицательно, IgG — 1,088 (0,34); ЦСЖ: IgM — отрицательно, IgG — 1,797 (0,34).

Проведенное лечение:

- цефтриаксон 100 мг/кг/сут;

- на 9-й день терапии возникла токсико-аллергическая реакция, цефтриаксон отменен, назначен преднизолон до 30 мг/сут;
- доксициклин 100 мг/сут 13 дней *per os*;
- дегидратационная терапия;
- ноотропная терапия;
- биопрепараты;
- противогрибковые препараты.

Течение заболевания на фоне терапии: эритема исчезла на 3-и сутки от начала антибактериальной терапии, быстро угас менингеальный синдром, купировалась лихорадка. На 11-й день лечения санация ЦСЖ: цитоз 65/3 (лимфоциты 95%, нейтрофилы 5%), белок 0,31 г/л, сахар 2,5 ммоль/л.

Клинический пример № 2

Девочка 7 лет госпитализирована в отделение 14 июня.

Из анамнеза установлено, что 5 мая был факт присасывания клеща в волосистую часть головы в Раменском районе Московской области.

Динамика симптомов:

- 6 июня — эритема на левой щеке;
- 8 июня — головная боль, эритема распространилась на грудную клетку;
- 13 июня — асимметрия лица за счет слабости слева.

Объективно на момент поступления состояние средней степени тяжести, не лихорадит, кольцевидная эритема на коже груди и спины, парез лицевого нерва с оценкой не более 2 баллов, менингеальных знаков нет.

Лабораторные данные:

- клинический анализ крови: лейкоциты $10{,}6 \times 10^9$/л, эритроциты $4{,}7 \times 10^{12}$/л, гемоглобин 138 г/л, тромбоциты 306×10^9/л, СОЭ 5 мм/ч;
- биохимический анализ крови: АЛТ 16 Е/л, АСТ 24 Е/л, КФК 758 Е/л (норма до 190), СКМВ 29 (норма до 25);
- электрокардиография — без отклонений;
- серологическое исследование на иксодовый клещевой боррелиоз: кровь IgM — 1,393, IgG — 0,894 (0,34).

Проведенное лечение:

- цефтриаксон 100 мг/кг/сут в/в;
- ноотропная терапия;
- стимуляторы нервно-мышечной передачи
- биопрепараты;
- противогрибковые препараты.

Течение заболевания на фоне проводимой терапии: эритема исчезла на 3-и сутки от начала антибактериальной терапии, лихорадки не было. К моменту выписки восстановление объема мимических движений (на 14-е сутки).

Таблица 4

Серологические исследования на обнаружение антител классов M, G к боррелиям в сыворотке крови

№ пациента	Срок от момента присасывания, недели	Наличие эритемы	Сыворотка крови	
			IgM	IgG
№ 1	11 недель	+	–	+
№ 2	2 недели	+	+	+
№ 3	5 недель	+	+	+
№ 4	5 недель	+	+	–
№ 5	3 недели	+	+	+
№ 6	Н/д	Н/д	+	–

Таблица 5

Оценка мышечной силы в лицевой мускулатуре при поступлении и выписке у детей с нейропатией лицевого нерва на фоне боррелиоза

№ пациента	Оценка мышечной силы лицевой мускулатуры при поступлении	Оценка мышечной силы лицевой мускулатуры при выписке	Длительность госпитализации
№ 1	2	5	14
№ 2	0	4	14
№ 3	1	3	7
№ 4	2	4	14
№ 5	0	3	21
№ 6	2	4	14

Обсуждение

По полученным нами данным нейроборреллиоз у детей развивается в 5,7% случаев. Из всех описанных в литературе синдромов мы наблюдали серозные менингиты и нейропатии лицевого нерва. Поражения нервной системы могут возникнуть как при эритемной, так и при безэритемной формах клещевого боррелиоза, а также у детей, у которых не установлен факт присасывания клеща. Нейропатии лицевого нерва наиболее часто встречаются при присасывании клеща в область головы и шеи, однако иная локализация присасывания не исключает развитие данной патологии. Терапия парентеральными формами цефалоспоринов 3-го поколения высокоэффективна при данной патологии.

Выводы

1. Наличие факта присасывания клеща в период, предшествующий развитию неврологической симптоматики, является убедительным аргументом в пользу нейроборрелиоза.
2. Отсутствие эпиданамнеза не исключает возможность развития нейроборрелиоза.
3. Отсутствие эритемы не исключает возможность развития нейроборрелиоза.
4. Наиболее частым неврологическим осложнением у детей является нейропатия лицевого нерва, менингит.
5. Пациенты с нейропатиями лицевого нерва должны обследоваться на иксодовый клещевой боррелиоз.
6. Пациенты с серозными менингитами должны быть обследованы на иксодовый клещевой боррелиоз при отрицательных результатах вирусологического исследования на энтеровирусную инфекцию. ■

Литература

1. *Коренберг Э. И.* Таксономия, филогенетические связи и области формообразования спирохет рода Borrelia, передающихся иксодовыми клещами // Успехи современной биологии. 1996. Т. 116. Вып. 4. С. 389–406.
2. *White D. J., Chang H. G., Benach J. L., Bosler E. M., Meldrum S. C., Means R. G., Debbie J. G., Birkhead G. S., Morse D. L.* The geographic spread and temporal increase of the Lyme disease epidemic // The Journal of the American Medical Association. 1991. Vol. 266 (9). P. 1230–1236.
3. *Goldberg E. M., Rotondo K. M.* Complete antrioventricular block due to Lyme reinfection in a six year-old boy // Medicine & Health Rhode Island. 2010. Vol. 93 (5). P. 158–160.
4. *Gorson K. C., Kolb D. A., Marks D. S., Hayes M. T., Baquis G. D.* Acute brachial diplegia due to Lyme disease // Neurologist. 2011. Vol. 17 (1). P. 27–27.
5. *Воробьева Н. Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Урал-Пресс, 1998. 136 с.
6. *Коренберг Э. И.* Боррелиозы. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней / Под ред. В. И. Покровского. М.: Медицина. Т. 2, 1993. С. 382–392.
7. *Sood S. K.* Lyme disease // Pediatric Infectious Disease Journal. 1999. Vol. 18 (10). P. 913–925.
8. *Smith I. S., Rechlin D. P.* Delayed diagnosis of neuroborreliosis presenting as bell palsy and meningitis // Journal of the American Osteopathic Association. 2010. Vol. 110 (8). P. 441–444.

Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. Клинический случай

Т. В. Отпущенникова, *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, *Саратов*

Резюме. Рассмотрены подходы к терапии распространенного нарушения мочеиспускания у детей — синдрома гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) с применением мультифакторной модели синдрома ГАМП, включающей психологические факторы. Приведен клинический случай.
Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, вегетативная дисфункция, дети, психологические особенности.

Abstract. Approaches to the therapy of wide-spread urination disorder in children — hyperactive urinary bladder (HAUB) syndrome were considered, using multi-factor model of HAUB syndrome which includes psychological factors. The clinical case is given.
Keywords: hyperactive urinary bladder, vegetative dysfunction, children, psychological characteristics.

Среди всех нарушений мочеиспускания у детей значительное место занимает гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). Термин «гиперактивный мочевой пузырь», введенный Международным обществом по проблеме недержания мочи (International Continence Society, ICS), в детской урологии применяется с 2004 г. [1, 2]. Согласно ICS, руководству Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), руководству Немецкого общества детской и подростковой психиатрии, психотерапии и психосоматики (Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, DGKJP), основными клиническими признаками ГАМП являются поллакиурия, императивные позывы к мочеиспусканию, императивное недержание мочи различной степени выраженности и энурез. Гиперактивный мочевой пузырь у детей характеризуется большим полиморфизмом клинических симптомов и их выраженности в силу возрастных особенностей темпов созревания симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), нестабильности метаболизма головного мозга, а также присущей детскому организму склонности к развитию генерализованных реакций в ответ на локальное раздражение [3].

Формирование ГАМП обусловлено патологией гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающейся задержкой созревания нервно-гуморальной регуляции акта мочеиспускания, ишемией детрузора и нарушением биоэнергетики [4]. ВНС принадлежит важное, если не решающее, значение в поддержании гомеостаза, т. е. постоянства внутренней среды организма [5]. При нарушении регулирующего влияния ВНС развиваются не только расстройства мочеиспускания, но и сочетанные нарушения висцеральных органов [6]. Тем не менее, существует проблема всеобщей недооценки роли вегетативной дезадаптации в формировании здоровья детей. Сегодня для практикующего врача любые отклонения со стороны ВНС, как правило, расцениваются как патологические с неизменным диагнозом «синдром вегетативной дистонии (вегетососудистая дистония, СВД)», назначением медикаментозной терапии, освобождением от физических нагрузок и направлением к врачам-специалистам по принадлежности — кардиологу, невропатологу, гастроэнтерологу, нефрологу, урологу. В то же время те или иные признаки вегетативной нестабильности имеют довольно широкий диапазон интерпретации, обусловленный облигатностью факторов-стрессоров, толерантностью к ним компенсаторно-приспособительного аппарата, наследуемым типом реагирования, тренирующим свойством условий жизни. И если в настоящее время осознается роль средовых факторов, то закономерности и динамика трансформации приспособительно-компенсаторных реакций в ответ на их воздействие остаются за пределами внимания врача [7]. Несмотря на то, что как таковой нозологической единицы СВД не существует, на отдельных территориях России объем диагноза «синдром вегетативной дистонии» составляет 20–30% от всего объема зарегистрированных данных о заболеваемости, при этом он кодируется врачами и статистиками амбулаторно-поликлинических учреждений как соматический диагноз [8].

Давно известным является влияние психических процессов на функции мочевыводящей системы. При воздействии нервного напряжения, помимо прочего, изменяется тонус сосудов, вследствие чего ухудшается кровоснабжение почек, мочевого пузыря, что обусловливает изменение состава крови и мочи, оказывая воздействие на весь организм. Повышение тонуса означает также повышенную возбудимость сенсоров в стенке мочевого пузыря и вместе с этим сниженный порог возбуждения [9, 10]. Неоценима роль микросоциального окружения ребенка в формировании его здоровья. Доказано, что если число событий, приводящих к серьезным изменениям в жизни индивида, возрастает более чем в два раза по сравнению со средним числом, то вероятность заболевания составит 80%. У ребенка настолько тесная связь с родителями, что практически все важные изменения в их жизни ставят ребенка на грань риска возникновения заболевания. Состояние ребенка может оказаться показателем отношений его родителей, болезненные проявления у ребенка могут быть единственным выражением семейной дезорганизации (M. Basquen, 1983). Все изменения семейных взаимоотношений, препятствующие развитию индивидуальности ребенка, не позволяющие ему открыто проявлять свои эмоции, делают его ранимым в отношении эмоциональных стрессов (H. Jaklewicz, 1988). В то же время наличие прочной социальной поддержки благоприятно сказывается на сопротивляемости к заболеваниям. Нарушенные внутрисемейные контакты в раннем возрасте, особенно между матерью и ребенком, в дальнейшем увеличивают риск развития психосоматических заболеваний (G. Ammon, 1978).

Контактная информация: tkatina1@yandex.ru

В этой мультифакторной модели синдрома гиперактивного мочевого пузыря психологические факторы могут выступать как провоцирующие и определяющие тактику терапевтических мероприятий.

Клинический случай

Первый визит 15.12.2015 г.

Больной К., 14 лет, обратился с жалобами на учащенные мочеиспускания малыми порциями, императивные позывы. Длительность заболевания до момента обращения за медицинской помощью — около трех месяцев. Из сопутствующих жалоб выявлены головные боли, утомляемость, раздражительность, нарушения сна. До посещения уролога к другим специалистам не обращался, не лечился.

Anamnesis morbi: первые симптомы расстройства мочеиспускания появились в конце сентября 2015 г., после начала обучения в новой школе. Ни мама, ни ребенок не связывали начало заболевания с каким-либо фактором. После наводящих вопросов подросток расплакался и рассказал о том, что в школе «его все достали», что имеется конфликт со сверстниками в виде несоответствия поведения подростка требованиям одноклассников и педагогов. Поллакиурия и императивные позывы отмечались только в дневное время, как правило, в школе. Обследован по месту жительства — общий анализ мочи, проба Нечипоренко — без патологии. УЗИ почек и мочевого пузыря до и после микции — эхографически структурных изменений не выявлено, уродинамика не нарушена, остаточной мочи нет. Анализ амбулаторной карты патологии анализов мочи на протяжении жизни не выявил.

Anamnesis vitae: от 2-й беременности (первая — выкидыш), протекавшей на фоне угрозы прерывания, фетоплацентарной недостаточности (ФПН), хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВГП). Роды первые, путем кесарева сечения, вес 2950 г, 50 см, оценка по Апгар 7–8 баллов. Грудное вскармливание до трех месяцев, в последующем — искусственное. Первые три года жизни ребенка травм, операций не было, но зарегистрированы госпитализации в стационар по поводу обструктивного синдрома.

Семейный анамнез: семья полная, ребенок в семье единственный. Отец часто в длительных командировках, эмоциональной близости с ребенком не имеет. Мама робкая, во время приема постоянно извиняется, на лице и шее яркая пятнистая гиперемия. Первые 6 лет жизни ребенка в семье были ссоры, скандалы.

Перенесенные заболевания: перинатальная энцефалопатия, частые ацетонемические состояния, обструктивный бронхит.

Наследственность: по заболеванию почек не отягощена. У отца — язвенная болезнь желудка, у мамы нестабильное артериальное давление.

Объективный осмотр: обращает на себя внимание поза ребенка — скрещенные руки и ноги, опущенная голова, скованность, а также гипергидроз кистей рук, нарушение осанки. По органам мочеполовой сферы патологии не выявлено. Область спины, крестца и копчика визуально не изменены. Бульбокавернозный рефлекс сохранен. Стул со склонностью к запорам.

Комплексное обследование включало в себя общие для матери и ребенка методы: оценку жалоб, структурированный сбор анамнеза, выявление симптомов вегетативной дисфункции с применением вопросника А. М. Вейна (1998), клиническую оценку состояния нижних мочевых путей (дневник спонтанных мочеиспусканий, оценка синдрома императивного мочеиспускания с помощью квалиметрических таблиц Е. Л. Вишневского, 2001). Ребенку проведено уродинамическое исследование — урофлоуметрия (UROCAP, Канада) и кардиоинтервалография (КИГ). Дополнительно у матери использовалась Международная шкала для выявления симптомов нижних мочевых путей (IPSS), включающая оценку качества жизни в связи с симптомами дисфункции нижних мочевых путей (QOL).

Результаты обследования: по результатам вопросника А. М. Вейна у ребенка и матери выявлены вегетативные расстройства выраженной степени (35 и 56 баллов соответственно, при норме до 15 баллов), исходный вегетативный статус обоих характеризовался симпатикотонией. Кардиоинтервалография и клиноортостатическая проба (КОП) ребенка показали тяжелый вариант дезадаптации вегетативной регуляции (исходный вегетативный тонус (ВТ) — симпатикотония, вегетативная реактивность (ВР) — гиперсимпатикотония, КОП — сниженная реакция на ортостаз). По клинической оценке мочеиспускания — мочеиспускание ребенка 6–8–15 раз в сутки, свободное, безболезненное, напряженной струей, с чувством полного опорожнения мочевого пузыря. Среднеэффективный объем мочевого пузыря 100 мл, максимальный 350 мл (утром). Императивные позывы каждый день, 2–3 раза в день, периодически — ложные позывы к мочеиспусканию. Днем и ночью мочу удерживает. Расстройства мочеиспускания провоцируются и усугубляются психоэмоциональным напряжением. Тестирование с помощью таблицы показало, что у ребенка имеет место синдром императивного мочеиспускания, обусловленный гиперрефлекторной дисфункцией мочевого пузыря. Суммарный балл расстройств мочеиспускания — 13 (средняя степень). Урофлоуметрия — стремительное мочеиспускание.

Результат оценки нижних мочевых путей матери: расстройства мочеиспускания в виде симптомов нижних мочевых путей средней степени тяжести. Индекс качества жизни (QOL) мать оценивала как «в общем, неудовлетворительно». У матери зарегистрированы на протяжении жизни признаки цистита.

Несмотря на то, что результаты обследования свидетельствовали о явном соматизированном проявлении психовегетативного синдрома, ребенку установлен диагноз «гиперактивный мочевой пузырь с рубрикой МКБ-10 N31.1 — Рефлекторный мочевой пузырь, не классифицированный в других рубриках», так как в силу своей специальности мы не можем использовать классификационные коды психопатологии.

С учетом полученных результатов исследований, дисфункционального характера семейных взаимоотношений, идентичности вегетативного реагирования дезадаптивного характера и расстройств мочеиспускания матери и ребенка был назначен комплекс лечебных мероприятий в паре «Мать и дитя». Общими были рекомендации: режим труда и отдыха, регулярная общеразвивающая физическая нагрузка, лечебная физкультура, фитнес (маме), индивидуальная и семейная психотерапия, направленная на выработку совладающего поведения и повышение стрессоустойчивости. Ребенку рекомендовано 10 процедур транскраниальной магнитотерапии бегущим магнитным полем (аппарат «Амус-01-Интрамаг» и приставка к нему «Оголовье»). Транскраниальная магнитотерапия бегущим магнитным полем обладает ноотропным, мнемоторным, вазовегетативным, адаптогенным, а также седативным и антидепрессивным действием [11].

Матери и ребенку назначили медикаментозную терапию: препарат Тенотен детский по 1 таблетке 3 раза в день ребенку, маме — Тенотен по 1 таблетке 2 раза в день (до 4 приемов в сутки при необходимости), курсом 3 месяца. Препарат Тенотен относится к фармакологической группе анксиолитиков, ноотропов. Препарат создан на основе релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S-100. Тенотен и Тенотен детский оказывают успокаивающее, противотревожное (анксиолитическое) действие, не вызывая нежелательного гипногенного и миорелаксантного эффекта. Улучшает переносимость психоэмоциональных нагрузок. Ингибирует процессы перекисного окисления липидов.

С лечебно-профилактической целью для предупреждения вторичных осложнений ГАМП в виде инфекции мочевых путей рекомендован растительный препарат Канефрон Н — по 2 недели

в месяц на протяжении трех месяцев. Дозировка для ребенка — по 25 капель 3 раза в день, маме — по 50 капель или 2 таблетки 3 раза в день. Фармакологические свойства составляющих Канефрона Н (золототысячник, любисток, розмарин) обеспечивают его многогранное и разнонаправленное действие (диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антимикробное, вазодилаторное, нефропротекторное). Препарат может применяться как в качестве монотерапии при неосложненных инфекциях нижних мочевых путей, так и в составе комплексной длительной противорецидивной терапии пиелонефрита, пузырно-мочеточникового рефлюкса, обменных нефропатий и нейрогенных дисфункций мочевого пузыря.

Следующий визит был запланирован через 3 месяца, по необходимости — раньше.

Второй визит 21.03.2016 г.

Мама подростка отметила улучшение в виде уменьшения конфликтных ситуаций в семье и школе, значительное урежение и снижение выраженности расстройств мочеиспускания в виде поллакиурии, императивных позывов. Исследование вегетативной нервной системы матери и ребенка показало значительное снижение выраженности симпатикотонии, повышение показателей адаптивных характеристик. По данным клинической оценки мочеиспускания и урофлоуметрии ребенка отмечено улучшение адаптации детрузора мочевого пузыря в 2 раза. Тем не менее, значимые для ребенка стрессовые ситуации провоцировали ургентность мочеиспускания. Анализы мочи матери и ребенка в динамике без патологии. Физикальное обследование пациента патологии мочеполовой сферы не выявило. Оценка нижних мочевых путей матери показала расстройства мочеиспускания в виде симптомов нижних мочевых путей легкой степени тяжести. Индекс качества жизни (QOL) мать оценивала уже как «удовлетворительно». У матери за истекшее время явлений цистита не зарегистрировано.

С учетом сохраняющейся клиники расстройств мочеиспусканий и наличия резидуального фона ребенка терапия была продолжена препаратом Пантогам и биологически-активной добавкой Элькар. Пантогам и Элькар эффективно применяются в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем [11–13]. Пантогам — естественный метаболит гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нервной ткани. Его фармакологические эффекты обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторно-канальный комплекс, оказывающий также активирующее влияние на образование ацетилхолина. Сочетание мягкого психостимулирующего и умеренного седативного эффекта улучшает интегративные функции у детей, снижает волнение и тревожность, нормализует сон, способствует полноценному отдыху. У детей с нарушениями мочеиспускания положительный эффект обусловлен вегетотропной активностью препарата, его транквилизирующим действием, способностью повышать контроль подкорковых областей, стимулировать корковую деятельность и формировать условно-рефлекторные связи. Пантогам также действует непосредственно на функцию сфинктера, влияя на ГАМК-рецепторы, расположенные в том числе и в мочевом пузыре. Пантогам был рекомендован ребенку в дозировке 0,5 × 3 раза в день, курсом 2 мес.

Элькар (L-карнитин) — природная субстанция, производимая организмом, имеющая смешанную структуру деривата аминокислоты, родственная витаминам группы В. Карнитин прямо или косвенно участвует в метаболизме жирных кислот, глюкозы, кетоновых тел и аминокислот, способствуя процессу энергообразования. Средство в виде 30% раствора было рекомендовано в дозировке 30 мг/кг/сут в 2 приема за 30 минут до еды, продолжительностью 2 месяца. Повторный осмотр назначен через 3 месяца, при необходимости — раньше.

Третий визит 21.06.2016 г.

Мама сообщила об отсутствии расстройств мочеиспускания у себя и ребенка даже после окончания лечения. Значительно улучшились отношения со сверстниками и гармонизировались семейные взаимоотношения за счет обучения методам конструктивного разрешения конфликтов и способам совладающего поведения матери и ребенка. Проведенный комплекс обследования не выявил отклонений в функции мочевого пузыря и состоянии вегетативной нервной системы.

Обсуждение

Доминирующей тенденцией в обычной терапии гиперактивного мочевого пузыря служит пероральное применение М-холинолитиков (Дриптан). У некоторых пациентов такая терапия может быть эффективной, однако при ее прерывании заболевание рецидивирует, к тому же известно о множестве побочных эффектов такого лечения. В педиатрической практике нередко недооценивается роль психологических стрессовых факторов и симптомов вегетативной дисфункции в развитии соматического заболевания, что влечет за собой необоснованные инструментальные исследования и неадекватную медикаментозную терапию. При наличии стресс-индуцированного соматизированного расстройства мочеиспускания инструментальные исследования (уродинамические, рентгенологические) могут усугубить адаптационно-регуляторный дисбаланс и клинические проявления расстройств мочеиспускания. У больных с синдромом ГАМП на фоне вегетативной дезадаптации, истощения приспособительно-компенсаторных реакций в условиях социально-средовой агрессии (в случаях, аналогичных описанному) обсуждаемую терапию целесообразно проводить в паре «Мать и дитя». Обычно это дает отличный результат, позволяя довольно быстро и стойко купировать симптомы заболевания, стимулировать реакцию саногенеза и избежать применения М-холинолитиков. ■

Литература

1. *Морозов С.Л., Гусева Н.Б., Длин В.В.* Перспектива энерготропной терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 5. С. 35–38.
2. *Raes A., Hoebeke P., Segaert I.* et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. № 2. P. 240–244.
3. *Белобородова Н.В., Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Павлов А.Ю., Ромих В.В., Москалева Н.Г.* Дисфункции мочевых путей у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 5. С. 51–54.
4. *Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л.* Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря / Под ред. М.Д.Джавад-Заде, В.М.Державина; АМН СССР. М.: Медицина, 1989. 382 с.
5. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства. М., 2000. 749 с.
6. *Морозов В.И.* Сочетанные дисфункции висцеральных органов у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 6. С. 35–40.
7. *Кушнир С.М., Антонова Л.К.* Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония. Тверь, 2007. 215 с.
8. *Акарачкова Е.С.* К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике // Лечащий Врач. 2010. № 10.
9. *Исаев Д.Н.* Психосоматические расстройства у детей. Руководство для врачей. Спб: Питер, 2000. 507 с.
10. *Пезешкиан Н.* Психосоматика и позитивная психотерапия. М.: Медицина, 1996. С. 33–439.
11. *Отпущенникова Т.В., Казанская И.В.* Современные методы лечения энуреза у детей // Лечащий Врач. 2009. № 9. С. 47–51.
12. *Длин В.В., Морозов С.Л., Гусева Н.Б., Шабельникова Е.И.* Патогенетическое обоснование применения ноотропных препаратов у детей с гиперактивным мочевым пузырем // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 2. С. 6–10.
13. *Длин В.В., Гусева Н.Б., Морозов С.Л.* Гиперактивный мочевой пузырь. Перспективы энерготропной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 42. С. 32–37.

Острые кишечные инфекции у детей и возможности терапии с применением метабиотиков

Е. И. Краснова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Н. И. Хохлова, *кандидат медицинских наук*
В. В. Проворова, *кандидат медицинских наук*
В. Г. Кузнецова, *доктор медицинских наук*

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, *Новосибирск*

Резюме. Представлены современные данные об этиологии острых кишечных инфекций, патогенетических механизмах инфекционной диареи, подходах к лечению. Обсуждаются вопросы пробиотической терапии, обосновывается антимикробное, антитоксическое, ферментативное действие препарата на основе концентрата продуктов метаболизма сахаролитических и протеолитических представителей индигенной микрофлоры. Приводятся доказательства эффективности терапии инфекционной диареи разной этиологии, в том числе у детей.
Ключевые слова: острые кишечные инфекции,дети, терапия, метабиотики.

Abstract. Modern data on etiology of acute intestinal infections, pathogenic mechanisms of infectious diarrhea, approaches to treatment are presented. Questions of probiotic therapy in acute intestinal infections are discussed. Antimicrobial, anti-toxic, enzymatic effects of concentrate of metabolism products of epy saccharolytic and proteolytic representatives of the indigenous microflora, are based. The proofs of efficiency of therapy of infectious diarrhea of different etiology including in children are represented.
Keywords: acute intestinal infections, children, therapy, metabiotics.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются распространенными заболеваниями во всем мире и в разных возрастных группах. В развитых странах у каждого человека наблюдается в среднем, как минимум, один эпизод острой диареи в течение года. Среди детей заболеваемость выше и болезнь течет манифестнее. Во всем мире ежегодно регистрируется примерно 1,5 млрд случаев и 1,5–2,5 млн летальных исходов от ОКИ, преимущественно среди детей до 5 лет и в развивающихся странах [1]. Высокая заболеваемость, повсеместная распространенность и тяжесть в группах риска определяют актуальность проблемы ОКИ, кроме того, перенесенная ОКИ является одним из факторов формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе синдрома раздраженного кишечника, снижения иммунологической резистентности.

Этиология ОКИ

Неполным остается понимание причины ОКИ. В лучших лабораториях мира расшифровать их этиологию удается только в 67–85% случаев [2]. Важная этиологическая роль бактерий и простейших в развитии ОКИ была установлена много лет назад, а кампилобактерий и криптоспоридий была пересмотрена недавно. Основными возбудителями ОКИ бактериальной природы являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. Известна роль около 50 сероваров рода *Salmonella* в развитии патологии у людей, преимущественно сальмонелл группы В. Наибольшее распространение в последние годы получила *S. enteritidis*. Шигеллезы, или дизентерию, вызывают бактерии рода *Shigella*, включающего более 40 серологических вариантов с наибольшим распространением шигелл Флекснера и Зонне. В последние годы отмечается рост удельного веса дизентерии, вызванной *Shigella Flexneri 2a*, для которой характерен выраженный деструктивный компонент при воспалении толстой кишки. Характерным свойством шигелл стала высокая полирезистентность к основным, наиболее употребляемым антибактериальным средствам. Из других бактериальных агентов существенное значение как возбудители ОКИ имеют иерсинии (*Iersinia enterocolitica*, из известных 30 сероваров которой в патологии человека основное значение имеют О3, 4, 5, 8), вибрионы холеры и НАГ-вибрионы, а также патогенные эшерихии. Известны 5 групп патогенных бактерий рода *Escherichia* как возбудителей эшерихиозов: 1) энтеропатогенные кишечные палочки (ЭПКП) являются возбудителями колиэнтерита у детей; 2) энтероинвазивные кишечные палочки (ЭИКП) обусловливают дизентериеподобные заболевания детей и взрослых. Наибольшее значение имеют штаммы О124 и О151; 3) энтеротоксигенные кишечные палочки (ЭТКП) вызывают холероподобные

[1] Контактная информация:
krasnova-inf@rambler.ru

На правах рекламы

заболевания у детей и взрослых, к их числу относят следующие серогруппы O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O159 и др.; 4) энтерогеморрагические кишечные палочки (ЭГКП) являются возбудителями дизентерие-подобных заболеваний как у детей, так и у взрослых. К ним относятся штаммы O157: H7, O141, продуцирующие шигаподобный токсин (SLT-Shigalike-toxin); 5) энтероаггрегативные кишечные палочки (ЭАгКП) обусловливают длительно протекающие диареи у детей и взрослых, что связано с прочной адгезией бактерий на поверхности эпителия слизистой оболочки тонкой кишки.

Важную роль в развитии ОКИ у детей играет условно-патогенная микрофлора, основные представители которой являются в обычных условиях безобидным компонентом микробиоты здорового ребенка. Заболевания, обусловленные условно-патогенными бактериями, чаще являются результатом активации собственной эндогенной флоры в результате несостоятельности иммунитета, что объясняет связанное с этим нередко тяжелое течение болезни и проблемы в лечении. В числе наиболее актуальных условно-патогенных возбудителей — бактерии рода *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Margonella*, *Providensia*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringence* и др. *Clostridium difficile* обусловливают возникновение псевдомембранозного колита у детей, получавших интенсивную антибактериальную терапию [2, 3].

Из числа возбудителей госпитальных инфекций, определяющих наиболее тяжелые проявления болезни и особо устойчивых к терапии, актуальны такие грамположительные бактерии, как *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, из числа грамотрицательных бактерий — *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Pseudomonas aerugenosa* и др. Формирование новых факторов патогенности и резистентности возбудителей бактериальных кишечных инфекций к препаратам может быть обусловлено приобретением новой генетической информации (через мобильные генетические структуры — плазмиды, фаги) или изменением уровня экспрессии собственных генов [4].

Вирусы — ротавирусы, «кишечные» аденовирусы стали известны около 40 лет назад. Ротавирусы вызывают наибольшее число случаев ОКИ у детей до 5 лет. Последующее развитие молекулярной диагностики позволило установить ассоциацию других вирусов с ОКИ. Норовирусы в настоящее время являются наиболее частыми этиологическими агентами при развитии эпидемических вспышек ОКИ во всех возрастных группах. Норовирус 2-го геноварианта (NoV G2) чаще обнаруживается в образцах фекалий заболевших, чем норовирус 1-й геногруппы. При спорадических случаях ОКИ у детей доля норовирусной инфекции составляет от 9% до 20% [5–6]. ОКИ могут вызывать 1-й и 2-й виды калицивирусов — саповирусы (SLV — *Sapporo-like virus*). Астровирусы у детей до 5 лет встречаются примерно в 8–9% случаев [7–8]. Высокая доля астровирусной инфекции может быть у детей первого года жизни (39%) в местах проживания с низким уровнем санитарных условий. Другие вирусы, такие как торовирусы, бокавирусы, пикобирнавирусы, пикотринавирусы, пестивирусы, коронавирусы, также определяются как этиологические агенты ОКИ.

Из числа протозойных ОКИ наиболее актуальными являются лямблиоз, амебиаз, изоспороз, криптоспоридиоз, балантидиаз, часто имеющие характер оппортунистических инфекций, возникающих на фоне любой патологии, связанной с разного рода иммунной недостаточностью [9].

Патогенетические механизмы инфекционной диареи

По механизму развития диареи классифицируются на невоспалительные и воспалительные. Невоспалительная диарея вызывается энтеротоксин-продуцирующими микроорганизмами или вирусами. Воспалительная диарея вызывается двумя группами микроорганизмов — цитотоксин-продуцирующими неинвазивными бактериями или инвазивными микроорганизмами [10]. В клинической практике, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1980), выделяют следующие типы диареи в зависимости от пускового механизма развития: секреторный (неинвазивный); экссудативный (инвазивный); гиперосмолярный; смешанный. В основе патогенеза диареи «инвазивного» типа лежит воспалительный процесс в любом отделе ЖКТ и эндотоксикоз (токсемия), «секреторного» типа — гиперсекреция воды и электролитов за счет продукции патогенами энтеротоксина и дегидратация, «осмотического» — дисахаридазная (в основном лактазная) недостаточность, бродильный процесс и дегидратация за счет нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Диарея инвазивного (экссудативного) типа развивается при шигеллезе, сальмонеллезе, эшерихиозе, вызванном энтероинвазивной кишечной палочкой (штаммы O124 и O15), кишечном иерсиниозе, кампилобактериозе, клостридиозе. Инвазия шигелл и энтероинвазивных эшерихий отмечается преимущественно в подвздошной и толстой кишке. Сальмонеллы, кампилобактерии и кишечные иерсинии, проникая в слизистую оболочку главным образом подвздошной кишки, не оказывают выраженного деструктивного действия на эпителий, а вызывают воспаление собственного слоя слизистой оболочки и лимфоидной ткани кишечника.

Секреторные (неинвазивные) ОКИ вызываются возбудителями, способными прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника и образовывать экзотоксины, среди которых различают энтеротоксины (холероген), проникающие через рецепторные зоны в энтероциты и вызывающие активацию в них аденилатциклазной системы с последующим накоплением циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), а также цитотоксины. Секреторная диарея может развиваться при холере, холероподобных заболеваниях, сальмонеллезах, эшерихиозах, возбудителями которых являются энтеротоксигенные эшерихии (O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O159 и др.), шигеллезах, ОКИ, вызываемых условно-патогенными бактериями (протей, клебсиелла и др.), пищевых токсикоинфекциях.

Однако энтерогеморрагические эшерихии O157: H7 и другие эшерихии, продуцирующие шига-подобный токсин, *C. difficile*, *C. perfringens* типа C, а также представители условно-патогенных бактерий при размножении на слизистой оболочке кишечника, как и шигеллы, вырабатывают цитотоксины, которые у некоторых больных вызывают ее тяжелые морфологические повреждения, сопровождающиеся интоксикацией и лихорадкой.

Осмолярный тип диареи встречается при вирусных гастроэнтеритах и неко-

На правах рекламы

торых паразитозах (лямблиоз, криптоспоридиоз) вследствие снижения выработки пищеварительных ферментов (функциональная ферментопатия), образования в кишечнике осмолярно активных веществ, удерживающих жидкость в его просвете, нарушения всасывания воды и электролитов.

Смешанный тип диареи имеет место, как правило, при микст-инфекциях (бактериальной или вирусно-бактериальной), Эта классификация ВОЗ диарейных заболеваний имеет важное значение на начальном этапе ведения больного ОКИ, до получения результатов лабораторных исследований, для построения рациональной этиопатогенетически обоснованной терапии.

Место пробиотиков в терапии острых кишечных инфекций

Необходимость в применении антимикробных препаратов признается большинством авторов лишь при развитии инвазивной диареи, а также при холере [4]. В остальных случаях рекомендуется проведение патогенетической терапии, основными направлениями которой, наряду с диетотерапией, являются применение энтеросорбентов, оральная или парентеральная регидратация и использование препаратов для коррекции микрофлоры желудочно-кишечного тракта.

Все большее число научных данных подтверждает исключительно важную роль нормальной микрофлоры кишечника в поддержании здоровья человека, в том числе в защите организма от патогенов [11]. При известном количественном содержании и соотношении основных ее представителей (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки, бактероидов, энтерококков и др.) обеспечивается ее ингибирующее действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы посредством конкуренции с ними за рецепторы адгезии и питательные вещества, продукции бактериоцинов (активных метаболитов, обладающих антибиотикоподобным действием), органических кислот, снижающих pH толстой кишки. Защитная роль нормальной микрофлоры определяется и ее иммуномодулирующим действием за счет стимуляции лимфоидного аппарата кишечника, коррекции синтеза иммуноглобулинов, уровней пропердина, комплемента и лизоцима, снижением проницаемости сосудистых тканевых барьеров для токсических продуктов микроорганизмов. Нормальная микрофлора участвует в процессах переваривания пищи, синтезе витаминов, незаменимых аминокислот, метаболизме желчных кислот, холестерина, в обезвреживании эндо- и экзотоксинов бактерий [12].

Известно, что при ОКИ практически у всех больных отмечается дисбаланс биоценоза ЖКТ разной степени выраженности. Это ставит вопрос о целесообразности применения препаратов, называемых пробиотиками, в лечении больных с ОКИ как способа коррекции системы защиты организма, поддержания кишечного микробиоценоза, непосредственного и опосредованного действия на возбудителя заболевания [13]. К числу пробиотиков относятся различные препараты, содержащие как живые микроорганизмы, так и их структурные компоненты и метаболиты, стимуляторы роста кишечной микрофлоры.

Исследованиями последних десятилетий было показано, что специфические пробиотики эффективны в лечении и предотвращении острого вирусного гастроэнтерита, антибиотико-ассоциированной диареи и других воспалительных заболеваний кишечника [13]. Однако подчеркивается, что пробиотики могут быть полезны, если они используются в соответствии с научными знаниями, основанными на результатах правильно проведенных клинических испытаний. Их эффективность зависит от специфического вида и определенной дозы пробиотического микроорганизма, что не может быть экстраполировано на другие, даже родственные виды микроорганизмов. Принципиально новой группой препаратов являются пробиотики метаболитного типа, или метабиотики. Сами метабиотики, будучи компонентами пробиотических микроорганизмов (метаболиты, сигнальные молекулы известной структуры и т.д.), при их использовании представляют собой типичную заместительную терапию. Лечение пробиотиками метаболитного типа является физиологичным, так как способно оптимизировать экологические условия кишечника для развития собственной микрофлоры. Поскольку активность микробиоты во многом определяет здоровье или болезнь человека, регуляция симбионтных отношений макроорганизма и его микрофлоры является актуальной проблемой медицины и биологии [14, 15].

Одним из первых метаболитных препаратов-пробиотиков, влияющих на обмен веществ через воздействие на колонизационную резистентность ЖКТ, является Хилак форте. Препарат представляет собой водный субстрат продуктов обмена сахаролитических (*L. acidophilus*, *L. helveticus* и *E. faecalis*) и протеолитических (*E. coli*) представителей индигенной микрофлоры, содержащей короткоцепочечные жирные кислоты. Дополнительно в состав препарата входят биосинтетическая молочная, фосфорная и лимонная кислоты, сорбит калия, сбалансированный комплекс буферных солей (фосфорнокислый натрий и калий), лактоза и ряд аминокислот. Позитивное действие Хилак форте определяется комплексом входящих в его состав бактерийных метаболитов, характеризующихся рядом индивидуальных регуляторных эффектов, что позволяет использовать его как профилактическое и терапевтическое средство при заболеваниях кишечника [16].

Благодаря содержанию в составе препарата продуктов метаболизма бактерий, Хилак форте способствует восстановлению нормальной микробиоты кишечника биологическим путем и позволяет сохранить физиологические и биохимические функции слизистой оболочки кишечника. Входящая в состав препарата биосинтетическая молочная кислота и ее буферные соли восстанавливают нормальное значение кислотности в ЖКТ, что препятствует размножению различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Короткоцепочечные жирные кислоты в составе препарата обеспечивают восстановление баланса кишечной микробиоты при инфекционных заболеваниях кишечника, стимулируют регенерацию эпителиальных клеток кишечной стенки. На фоне ускорения развития нормальных симбионтов кишечника под воздействием препарата нормализуется естественный синтез витаминов группы В и К, всасывание минералов, восстанавливается пищеварительная, обезвреживающая, синтетическая функции микрофлоры, снижается образование аммиака и других токсических продуктов протеолитической флорой и ускоряется выведение их из организма, достигается поддержка водного и ионного гомеостаза [17]. Хилак форте также реализует свое положительное влияние на физи-

На правах рекламы

ологические функции макроорганизма в результате модуляции иммунных реакций, изменения функций макрофагов, продукции цитокинов, активации иммунной системы, связанной со слизистыми оболочками [16].

В России Хилак форте зарегистрирован в качестве лекарственного средства. Препарат имеет доказанную терапевтическую эффективность. Оценка последней в нескольких исследованиях у взрослых и детей с ОКИ неустановленной этиологии, а также дизентерией, сальмонеллезом, криптоспоридиозом, ротавирусной инфекцией показала, что препарат оказывал более выраженное, чем базисные средства, положительное влияние на сроки купирования интоксикации и диспепсии. Хилак форте восстанавливал микробиоценоз толстой кишки, что подтверждалось сменой характера микрофлоры с достоверным уменьшением количества условно-патогенных микроорганизмов. Параллельно отмечалось нормализующее действие препарата Хилак форте на летучие жирные кислоты, их изоформы, а также pH фекалий. Препарат способствовал уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке толстой кишки и атрофических процессов в ней [18]. Доказана эффективность Хилак форте в терапии энтеритов сальмонеллезной этиологии у детей, в частности, показано достоверное сокращение периода выделения сальмонелл по сравнению с контрольной группой и отсутствие побочных эффектов при применении препарата [19].

В исследовании Л. Н. Мазанковой и соавт. с использованием простого, контролируемого дизайна со сравнительной оценкой эффективности Хилак форте и Бифидумбактерина в лечении детей, больных ОКИ вирусной этиологии с осмотическим механизмом диареи, отмечено преимущество включения в комплекс средств терапии Хилак форте. Оно заключалось в достоверном сокращении продолжительности интоксикации, диарейного синдрома, рвоты, в отличие от группы сравнения, получавшей Бифидумбактерин [20]. С использованием метода газожидкостной хроматографии было установлено, что 7-дневный курс терапии Хилак форте способствовал улучшению метаболической активности индигенной флоры с тенденцией к нормализации уровня летучих жирных кислот и их соотношений без существенных изменений в структуре индигенной флоры [21, 22]. Авторы указывают, что терапия ОКИ пробиотиком метаболитного типа физиологична, поскольку регулирует симбионтные отношения хозяина и его микрофлоры и не имеет побочных эффектов, что важно в педиатрии.

В работе Н. М. Грачевой и соавт. у 60 больных ОКИ и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с признаками дисбактериоза установлена сходная клиническая эффективность Хилак форте. В группе сравнения, состоящей из больных с аналогичными болезнями, исследовалась эффективность комбинации Бифидумбактерина и Лактобактерина. После лечения нормализация биоценоза кишечника отмечена у 43% реконвалесцентов, получавших Хилак форте, и только у 14% из группы сравнения. Проведенное бактериологическое исследование позволило установить, что основные условно-патогенные микроорганизмы (гемолизирующие штаммы эшерихий, протей, *Staphylococcus* spp., грибы рода *Candida*) оказались чувствительны к Хилак форте. Высокая терапевтическая эффективность препарата Хилак форте выражалась и в укорочении сроков репарации слизистой оболочки толстой кишки, при этом он ускорял процессы обновлений эпителиальных клеток, а также снижал степень выраженности воспаления [23].

В последнее время отмечается расширение спектра патогенных микроорганизмов, связанных с развитием ОКИ. В частности, очевидную тенденцию к росту имеют протозойные инвазии, среди которых важное место занимает криптоспоридиоз. Н. М. Грачева и соавт. провели исследование эффективности пробиотика Хилак форте, действия на процессы репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и эрадикацию криптоспоридий, а также коррекцию нарушений кишечной микрофлоры у 323 взрослых больных ОКИ, в том числе 100 с криптоспоридиозом. После проведенной терапии Хилак форте во всех случаях отмечено исчезновение криптоспоридий из фекалий на фоне общей коррекции дисбиотических нарушений в кишечнике. Одновременно у всех больных с клиническими проявлениями криптоспоридиоза быстро наступало улучшение общего состояния и обратное развитие основных клинических симптомов болезни. Так, средние сроки исчезновения (в днях) составили соответственно для интоксикации 3,1 ± 0,14, для диспепсических явлений 4,2 ± 0,27, для нормализации стула 4,1 ± 0,35. Результаты клинико-морфологического анализа показали, что в слизистой оболочке толстой кишки у всех больных до лечения Хилак форте обнаруживался катаральный колит с выраженной активностью патологического процесса и умеренной атрофией кишечных желез. Назначение комплексной терапии с включением Хилак форте приводило к устранению атрофических процессов в слизистой оболочке толстой кишки, исчезновению дистрофических изменений эпителиального пласта и восстановлению его функциональной способности, а также снижению степени активности патологического процесса в ней и санации пристеночной микробиоты от криптоспоридий [24].

Поскольку Хилак форте действует лишь в просвете кишечника, он обладает высоким профилем безопасности для приема даже новорожденными, не обладает токсическим эффектами и прекрасно переносится.

Хилак форте принимают внутрь до приема пищи в небольшом количестве жидкости (исключая молоко).

Препарат назначают 3 раза в сутки:

- взрослым: по 40–60 капель на прием;
- детям старше года: по 20–40 капель на прием;
- детям грудного возраста: по 15–20 капель на прием.

После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину. Препарат выпускается во флаконах по 30 и 100 мл и с осени 2016 года в индивидуальных саше по 1,1 и 2,2 мл. ■

HLKF-RU-00174

Литература

1. *Hodges K., Gill R.* Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms // Gut Microbes. 2010; 1 (1): 4–21.
2. *Поздеев О. К.* Медицинская микробиология. Под ред. В. И. Покровского. М.: ГЭОТАР-мед., 2001. 765 с.
3. *Leffler D. A., Lamont J. T.* Clostridium difficile infection // Engl J Med. 2015; 372 (16): 1539–1548.
4. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова Р. С. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.

На правах рекламы

Удобно брать, удобно принимать

Теперь в саше с индивидуальной дозой для детей и взрослых

НОВАЯ УПАКОВКА

Хилак форте
КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ
ПРИ ДИАРЕЕ
ПРИ ЗАПОРЕ
ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ АНТИБИОТИКАМИ
восстанавливает микрофлору кишечника
для детей и взрослых
30 саше по 2,2 мл

Хилак форте
КАПЛИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ
2,2 мл

Хилак форте способствует устранению дисбактериоза, диареи и вздутия*

Способствует восстановлению до 500 видов собственных бактерий кишечника**

Регистрационный номер: П N014917/01. Торговое название: Хилак форте. МНН: нет. Лекарственная форма: капли для приема внутрь. Фармакотерапевтическая группа: Противодиарейное средство. Показания к применению: нарушение физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсии; диарея, метеоризм, запоры; гастроэнтерит, колит; синдром старческого кишечника (хронические, атрофические гастроэнтериты); расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, вызванные сменой климата; гипо- и анацидные состояния; энтерогенные заболевания желчного пузыря и печени; аллергические кожные заболевания (крапивница, эндогенно обусловленная хроническая экзема); сальмонеллез в стадии реконвалесценции. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: Хилак форте принимают внутрь до или во время приема пищи, разбавляя небольшим количеством жидкости (исключая молоко). Препарат назначают 3 раза в сутки: взрослым по 40–60 капель или 2,2–3,3 мл на приём, детям по 20–40 капель или 1,1–2,2 мл на прием, младенцам по 15–30 капель на прием. Младенцам рекомендуется использовать препарат во флаконах. После улучшения состояния суточная доза может быть уменьшена наполовину. Побочные эффекты: Хилак форте хорошо переносится больными любого возраста. Побочные действия до настоящего времени не наблюдались. Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница); запор, диарея. Срок годности: Флаконы — 4 года. После вскрытия флакона — 6 недель. Саше — 2 года. Не применять после истечения срока годности! Условия отпуска из аптек: Без рецепта. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Хилак форте. ** Щербаков П.Л., РМЖ. 2003; 11 (3): 107-12. Хилак форте. Регулятор равновесия кишечной микрофлоры. За дополнительной информацией обращаться: общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, 35, БЦ WallStreet. Тел.: +7 495 644 22 34. Факс: +7 495 644 22 35/36. info@teva.ru. www.teva.ru

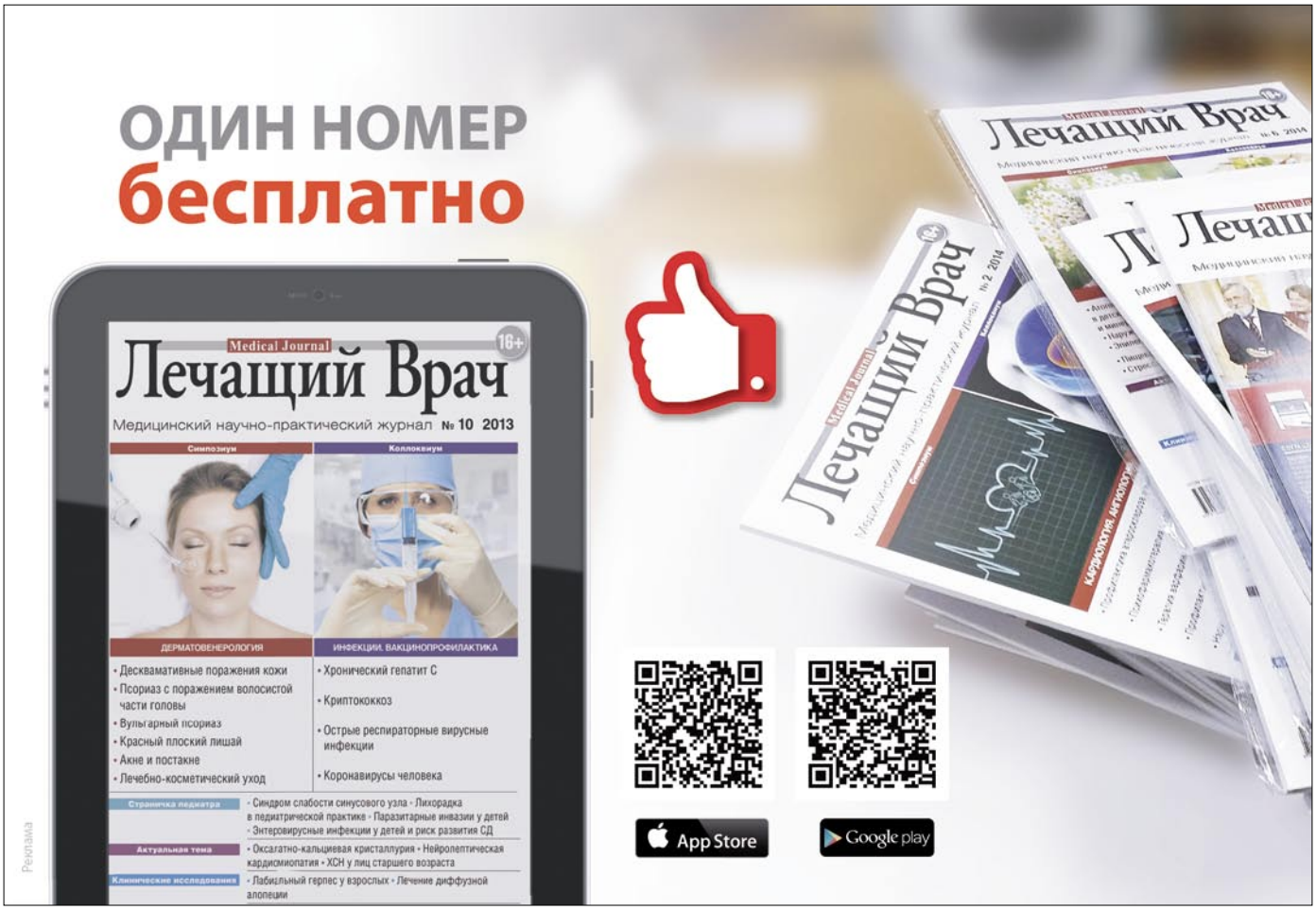
HLKF-RU-00175-Doc

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

5. *Ahmed S. M., Hall A. J., Robinson A. E.* et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. 2014; 14 (8): 725–730.
6. *Горелов А. В., Усенко Д. В.* Ротавирусная инфекция у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008; 6: 78–84.
7. *Ratcliff R. M., Doherty J. C., Higgins G. D.* Sensitive detection of RNA viruses associated with gastroenteritis by a hanging-drop single-tube nested reverse transcription-PCR method // J Clin Microbiol. 2002; 40 (11): 4091–4099.
8. *Тикунов А., Жираковская Е., Юн Т., Боднев С., Нетесов С., Тикунова Н.* Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске // Вопр. вирусологии. 2010; 6: 19–23.
9. *Hechenbleikner E. M., McQuade J. A.* Parasitic colitis // Clin Colon Rectal Surg. 2015; 28 (2): 79–86.
10. *Navaneethan U., Giannella R. A.* Mechanisms of infectious diarrhea // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008; 5 (11): 637–647.
11. *Zhang Y. J., Li S., Gan R. Y., Zhou T.* et al. Impacts of gut bacteria on human health and diseases // Int J Mol Sci. 2015; 16 (4): 7493–7519.
12. *Rambaud J. C., Buts J. P., Corthier G.* et al. Gut microflora. Digestive physiology and patology. John LibbeyEurotext. Paris, 2006.
13. *Vuotto C., Longo F., Donelli G.* Probiotics to counteract biofilm-associated infections: promising and conflicting data // Int J Oral Sci. 2014; 6 (4): 189–194.
14. *Shenderov B. A.* Metabiotics: novel idea or natural development of probiotics conception. Microbiol Ecology in Health&Disease, 2013; V. 24: 20399. Http://dx.20i.org/10.3402/mehd.v240io.20399.
15. *Neish A. S.* Microbesingastrointestinal health and disaese // Gastroenterology, 2009; 136: 65–80.
16. *Топчий Н. В.* Хилак форте — надежный помощник общепрактикующего врача // РМЖ. 2013. Т. 21. № 20. С. 1023–1030.
17. *Урсова Н. И.* Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Рук-во для врачей. М., 2013. С. 252–257.
18. *Грачева Н. М., Партин О. С., Леонтьева Н. И. Щербаков И. Т.* Применение препаратов из метаболитов нормальной микрофлоры в лечении больных острыми кишечными инфекциями // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1996; 3: 30–32.
19. *Rudkowski Z., Bromirska J.* Reduction of the duration of salmonella excretion in infants with Hylak forte // Padiatr Padol. 1991; 26 (2): 111–114.
20. *Мазанкова Л. Н.* Оценка нарушений микробиоценоза при острых кишечных инфекция у детей и их коррекция // Трудный пациент. 2004; 2 (9): 11–16.
21. *Ильина Н. О.* и др. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2006; 1: 32–35.
22. *Мазанкова Л. Н., Ильина Н. О., Бешашвили Л. В.* Метаболические эффекты пробиотической терапии при вирусных диареях у детей // РМЖ. 2010; 18 (20): 1232–1236.
23. *Грачева Н. М., Леонтьева Н. И., Щербаков И. Т., Партин О. С.* Хилак форте в комплексном лечении больных острыми кишечными инфекциями и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта с явлениями дисбактериоза // Consilium medicum. 2004; 1: 31–34.
24. *Грачева Н. М., Партии О. С., Леонтьева Н. И., Щербаков И. Т., Хренников Б. Н., Малышев Н. А.* Применение пребиотика хилак форте у больных с криптоспоридиозом // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2004; 3: 21–23.

Статья подготовлена при поддержке ООО «Тева», 115054, Россия, Москва, ул. Валовая 35, тел. +74956442234, факс +74956442235, www.teva.ru



На правах рекламы

Особенности клинического течения бронхиальной астмы

на фоне ингибирования оксидативного стресса

Л. Н. Цветикова, *кандидат биологических наук*
А. В. Будневский, *доктор медицинских наук, профессор*
В. М. Провоторов, *доктор медицинских наук, профессор*
Ю. И. Филатова[1]

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, *Воронеж*

Резюме. В статье представлены данные о роли оксидативного стресса в патогенезе бронхиальной астмы и влияние антиоксидантной терапии на клиническое течение данного заболевания.
Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов, активные формы кислорода, антиоксиданты.

Abstract. The article presents data on the role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma and the effect of antioxidant therapy on the clinical course of the disease.
Keywords: bronchial asthma, inflammation, oxidative stress, lipid peroxidation, reactive forms of oxygen, antioxidants.

В настоящее время одной из актуальных проблем здравоохранения является бронхиальная астма (БА). БА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

В патогенезе БА важную роль играет дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе с формированием оксидативного стресса (ОС). Данное состояние является патогенетическим звеном воспалительных процессов любого генеза, онкологических заболеваний, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии [2]. Наиболее значимую роль ОС играет в патогенезе заболеваний органов дыхания, что связано с анатомо-физиологическими особенностями, а также экзогенными (поллютанты, микроорганизмы) и эндогенными (макрофаги, нейтрофилы, эози-

[1] Контактная информация: juliaigorevna@vmail.ru

нофилы, митохондриальное и микросомальное окисление, мутации генов, метаболиты арахидоновой кислоты, ксантиноксидаза) факторами активации свободнорадикальных процессов. В легких непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом — инициатором и участником окисления. В легочной ткани содержится большое количество ненасыщенных жирных кислот, которые являются субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Альвеолярные макрофаги и другие фагоцитирующие клетки при воспалении активируются и вырабатывают активные формы кислорода (АФК), инициирующие ПОЛ [3]. Свободнорадикальное повреждение легких приводит к воспалительной клеточной инфильтрации, способствует увеличению секреции биологически активных веществ и повышению сосудистой проницаемости [4]. Наличие зависимости усиления перекисного окисления от активности аллергического воспаления, тяжести клинической картины заболевания и его длительности свидетельствует о существенной роли нарушений прооксидантно-антиокидантной системы организма в патогенезе БА [5].

Неконтролируемая генерация АФК альвеолярными макрофагами и фагоцитами крови вносит значительный вклад в формирование ОС у больных БА, вследствие которого развивается истощение антиоксидантной системы организма [6]. Кроме того, ОС развивается не только в результате воспаления, но и при вредном воздействии окружающей среды, включая загрязнение воздуха и сигаретный дым [7, 8]. На фоне ОС изменяется баланс между экспрессией генов провоспалительных медиаторов и антиоксидантных ферментов в пользу медиаторов воспаления [9].

Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое влияние кислородзависимых свободных радикалов, является система функционально взаимосвязанных антиоксидантов [10]. Установлено, что в основе развития БА лежат генетически детерминированные отклонения в функционировании различных антиоксидантных ферментов, связанные с наличием функциональных полиморфизмов в структуре их генов. На фенотипическом уровне данные отклонения проявляются системными нарушениями баланса окислительных и антиокислительных реакций со смещением редокс-гомеостаза в сторону усиления свободнорадикального окисления и формирования в дыхательных путях ОС [11].

У больных с обострением БА смешанного генеза отмечается угнетение активности ферментативного звена антиоксидантной системы организма с накоплением продуктов свободнорадикального окисления белков и липидов, что подтверждает наличие ОС при БА [12]. По данным А. Ф. Колпаковой (2007), у больных БА повышен уровень метгемоглобина, характеризующий ПОЛ, и свободных радикалов на фоне снижения количества антиоксидантов плазмы (трансферрин и церулоплазмин) и эритроцитов (супероксиддисмутаза и каталаза) [13]. По результатам исследования, проведенного H. Ercan et al. (2006), выявлено повышение уровня малонового диальдегида и снижение глутатиона у больных БА по сравнению со здоровыми, что указывает на наличие сильного ОС, который усиливается по мере увеличения тяжести заболевания [14]. Согласно данным Е. Н. Коваленко и соавт. (2012), в остром периоде БА отмечено снижение показателей антиоксидантной защиты — церулоплазмина и каталазы, которые повышаются на фоне терапии с применением Полиоксидония [15].

Таким образом, дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе имеет важное значение в патогенезе БА. Повышение эффективности лечения данного заболевания является актуальной задачей современной медицины [16–19].

Включение в комплексную терапию больных БА Мексидола способствует раннему улучшению клинико-лабораторных признаков воспаления, бронхиальной проходимости, оказывает иммуномодулирующее действие. Под влиянием Мексидола снижается частота обострений БА и продолжительность пребывания больных в стационаре. Кроме того, данный препарат способствует усилению эндогенной антиоксидантной защиты, что ведет к длительному сохранению оптимальных показателей ПОЛ после окончания курса терапии [20].

Доказанной высокой антиоксидантной активностью обладает N-ацетилцистеин [21]. По наблюдениям специалистов, терапия с применением ацетилцистеина у больных БА с гиперчувствительностью к пыльце деревьев уменьшает выраженность окислительного стресса, препятствуя генерации АФК и активных форм азота в ответ на экспозицию аллергенов [22].

Положительное воздействие на систему антиоксидантной защиты оказывает эмоксипин, что способствует уменьшению признаков бронхиальной обструкции у больных БА [23].

Перспективным является применение коэнзима Q_{10} в комплексной терапии БА. KoQ_{10} является уникальным антиоксидантом, способным к восстановлению антиоксидантной активности. Показано, что KoQ_{10} способен предотвращать оксидативное повреждение белков, липидов, ДНК и биологических мембран. Включение KoQ_{10} в комплексное лечение больных БА способствует снижению дозы применяемых глюкокортикостероидов [24, 25].

На фоне комплексной терапии с применением аскорбиновой кислоты, токоферола, Мексидола, адекватной диспансеризации и реабилитации отмечено улучшение функциональных показателей кардиореспираторной системы, улучшение качества жизни, профилактика респираторных и нереспираторных осложнений у больных БА, а также при БА с коморбидными состояниями [26].

Перспективным направлением является сочетание антиоксидантных и фосфолипидных препаратов. Обладая высоким сродством к биомембране клеток, фосфолипиды способны встраиваться в нее, восстанавливая поврежденные участки. Кроме того, увеличивается биодоступность антиоксидантов за счет их включения в липидные комплексы [27].

Главным внеклеточным антиоксидантом в организме является церулоплазмин, который ингибирует перекисное окисление липидов на 50% вследствие инактивации супероксидного радикала, оказывает противовоспалительное действие, является стимулятором кроветворения, участвует в регуляции функций биогенных аминов, осуществляет транспорт меди [28]. В системе *in vitro* установлено, что церулоплазмин значительно превышает по своим антиоксидантным свойствам α-токоферол, аскорбиновую кислоту, рутин, ретинола

ацетат. Церулоплазмин полностью биосовместим с организмом человека и характеризуется высокой биодоступностью, обусловленной его растворимостью в водной среде [29]. По данным У. Р. Фархутдинова и соавт. (2012), включение в комплексную терапию пациентов с БА церулоплазмина способствует уменьшению образования АФК в крови, устраняет проявления эндотоксикоза и повышает эффективность проводимого лечения. Отмечено сокращение продолжительности стационарного лечения больных, т. е. уменьшение длительности обострения заболевания. Кроме того, показана хорошая переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений [30].

Таким образом, в патогенезе БА важную роль играет дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы с формированием ОС, что обосновывает целесообразность коррекции данных нарушений с целью повышения клинической эффективности лечения больных БА. ■

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. [Электронный ресурс]. 2016. URL: http: // spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/ (Дата обращения: 06.10.2016).
2. *Дубинина Е. Е.* Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47, № 6. С. 561–581.
3. *Содаева С. К.* Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. № 1. С. 5–10.
4. *Болевич С. Б.* Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты). М.: Медицина, 2006.
5. *Аматуни В. Г., Карагезян К. Г., Сафарян М. Д.* Роль перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ) и антирадикальной защиты в патогенезе бронхиальной астмы // Терапевтический архив. 1980. № 3. С. 96–100.
6. *Филиппова М. О.* Зависимость показателей «Свободнорадикальное окисление — антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой от пола и курения // Научная дискуссия современной молодежи: актуальные вопросы, достижения и инновации. 2016. С. 314–316.
7. *Bowler R. P.* Oxidative stress in the pathogenesis of asthma // Curr Allergy Asthma Rep. 2004. V. 4, № 2. P. 116–122.
8. *Bowler R. P., Crapo J. D.* Oxidative stress in allergic respiratory diseases // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 110, № 3. P. 349–356.
9. *Rahman I.* Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2002. V. 1, № 3, P. 291–315.
10. *Трубников Г. В., Варшавский Б. Я., Галактионова Л. П., Кореняк Н. А., Колодезная И. Л., Оберемок А. Н.* Оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой при ингаляционной и системной глюкокортикоидной терапии // Терапевтический архив. 2003. № 3. С. 21–24.
11. *Полоников А. В., Иванов В. П., Богомазов А. Д., Солодилова М. А.* Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитии бронхиальной астмы // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, Вып. 4. С. 427–439.
12. *Полунина Е. А., Севостьянова И. В.* Состояние системы «свободнорадикальное окисление — антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой // Новая наука: Современное состояние и пути развития. 2016. № 9. С. 28–30.
13. *Колпакова А. Ф.* Влияние комбинированной терапии отечественными ингаляционными противоастматическими препаратами на оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2007. № 3. С. 41–44.
14. *Ercan H., Birben E., Dizdar E. A., Keskin O., Karaaslan C., Soyer O. U., Dut R., Sackesen C., Besler T., Kalayci O.* Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma // J Allergy Clin Immunol. 2006. V. 118, № 5. P. 1097–1104.
15. *Коваленко Е. Н., Герасимова Н. Г., Васькова Н. А., Зотова Л. В., Ахвердиева Т. Б., Чернова О. В.* Исследование состояния антиоксидантной системы у детей с бронхиальной астмой // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 5. С. 84–85.
16. *Rahman I.* Oxidative stress and gene transcription in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: antioxidant therapeutic targets // Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2002. V. 1, № 3, P. 291–315.
17. *Будневский А. В.* Оптимизация терапии бронхиальной астмы: психосоматические аспекты // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2005. Т. 4, № 2. С. 152–154.
18. *Провоторов В. М., Будневский А. В., Филатова Ю. И., Перфильева М. В.* Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. № 8. С. 19–22.
19. *Будневский А. В., Бурлачук В. Т., Олышева И. А.* Терапевтические подходы к контролю воспаления на уровне мелких бронхов при бронхиальной астме // Российский аллергологический журнал. 2010. № 4. С. 85–94.
20. *Васильева Л. В., Орлова Е. В., Золотарева М. А.* Мексидол в терапии бронхиальной астмы // Фарматека. 2007. № 17. С. 80–86.
21. *Чикина С. Ю., Чучалин А. Г.* N-ацетилцистеин: все ли возможности мы используем // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 1. С. 20–26.
22. *Соодаева С. К., Климанов И. А.* Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 1. С. 34–38.
23. *Лапик С. В., Жмуров В. А., Попова Т. В.* Эмоксипин в лечении бронхиальной астмы // Пульмонология. 2000. № 1. С. 62–65.
24. *Климанов И. А., Соодаева С. К.* Перспективы применения Коэнзима Q10 в пульмонологии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. № 2. С. 43–45.
25. *Ключников С. О.* Коэнзим Q10. перспективы клинического применения // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 3. С. 84–88.
26. *Петрова И. Л., Ушаков В. Ф., Абдурасулов К. Д., Шевченко О. В., Гирфанова Э. О., Гоборов Н. Д., Суховский В. С.* Методы повышения качества жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с коморбидными состояниями на севере // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 1. С. 21–24.
27. *Лисица А. В., Соодаева С. К., Климанов И. А., Аверьянов А. В.* Использование препаратов, созданных на фосфолипидной основе, в пульмонологической практике // [Электронный ресурс]. 2016. URL: http://mfvt.ru/ispolzovanie-preparatov-sozdannyx-na-fosfolipidnoj-osnove-v-pulmonologicheskoj-praktike/ (Дата обращения: 06.10.2016).
28. *Коровина Н. А., Захарова И. Н., Обыночная Е. Г.* Применение антиоксидантов в педиатрической практике // Consilium Medicum Педиатрия. 2003. № 5 (9). С. 47–52.
29. *Чиссов В. И., Осипова Н. А., Якубовская Р. И., Эделева Н. В., Немцова Е. Р., Сергеева Т. В.* Способ лечения послеоперационных осложнений. Патент РФ № 2199337.
30. *Фархутдинов У. Р., Фархутдинов Ш. У.* Эффективность церулоплазмина у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2012. № 12. С. 45–48.

Эффективность пробиотиков в неспецифической профилактике острых респираторных инфекций

С. В. Николаева[1], *кандидат медицинских наук*
Д. В. Усенко, *доктор медицинских наук*
А. В. Горелов, *доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН*

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, *Москва*

Резюме. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) по-прежнему занимают лидирующее место в структуре инфекционной заболеваемости среди детей и взрослых. Для укорочения длительности и уменьшения степени тяжести ОРВИ у детей и взрослых необходим комплексный подход, включающий в себя в том числе использование препаратов пробиотиков и/или пробиотических продуктов.
Ключевые слова: иммунитет, ОРВИ, пробиотики, пробиотические продукты.

Abstract. Acute respiratory viral infections (ARVI) still take leading position in the structure of infectious morbidity among children and adults. Complex approach which also includes application of probiotic preparations and/or probiotic products is necessary for reducing duration and severity of ARVI in children and adults.
Keywords: immunity, ARVI, probiotics, probiotic products.

До настоящего времени во многих странах мира, включая Россию, ведущее место в структуре инфекционной заболеваемости как взрослого, так и детского населения занимают острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). Возбудители ОРВИ весьма многочисленны (в настоящий момент их насчитывают свыше 200) и хорошо известны — прежде всего это аденовирусы, вирусы парагриппа и гриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, риновирусы, бокавирусы, коронавирусы и др. По данным Роспотребнадзора, в России за 11 месяцев (январь-ноябрь) 2016 г. зарегистрировано чуть более 28,5 млн случаев ОРВИ, гриппа — 82,3 тыс случаев [1]. Заметным успехом в борьбе с распространением вируса гриппа явилась массовая вакцинация населения. Однако против других возбудителей ОРВИ в настоящее время не разработано средств массовой специфической профилактики, и, несмотря на огромный выбор противовирусных препаратов, специфической терапии ОРВИ тоже нет. Поэтому все большую актуальность приобретают средства, способные влиять на иммунную систему организма человека, усиливая противоинфекционную защиту и снижая риск инфицирования, а также приводить к укорочению длительности и уменьшению тяжести ОРВИ.

Известно, что важным звеном иммунной системы человека является лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — до 80% всех иммунокомпетентных клеток (прежде всего В- и Т-лимфоцитов, специализированных эпителиальных клеток (М-клеток) и др.) локализовано именно там. Такая особенность обусловлена необходимостью противостоять воздействию многочисленных антигенов, поступающих из внешней среды (патогенных микроорганизмов и вирусов, аллергенов пищи, различных неорганических соединений) и необходимостью развития защитных реакций против них. Помимо клеток иммунной системы, в обеспечении защиты организма от патогенов участвуют эпителиальные клетки ЖКТ и интестинальная микробиота. Микробиота способствует взаимодействию эпителиальных клеток кишечника (ЭКК) и иммунных клеток кишечника, синтезу секреторного иммуноглобулина А (sIgA), запуску и последующей активации факторов защиты (лизоцима, пропердина, системы комплемента), стимуляции интерферонов (ИФН) и цитокинов [2]. Доказана роль микробиоты в усилении иммунных реакций не только в ЖКТ, но и за его пределами, в частности, в респираторном тракте. В этом основная роль отводится toll-подобным рецепторам (TLR), которые распознают структуры бактериальных клеток и активируют клеточный иммунный ответ. В экспериментах на мышах локальное введение в дистальные отделы ЖКТ лигандов TLR приводило к восстановлению подавленного антибиотиками иммунного ответа [3].

Благодаря действию иммунной системы наш организм надежно защищен от воздействия вредоносных факторов. Но нерациональное питание, активное использование антибиотиков, экологические проблемы мегаполисов, различные хронические заболевания взрослых и детей, прежде всего ЖКТ, могут приводить к нарушениям со стороны микробиоты пищеварительного тракта, что, в свою очередь, отрицательным образом влияет на иммунитет и подверженность организма вирусным инфекциям. Средствами,

[1] Контактная информация: nikolaeva008@list.ru

способными модулировать иммунный ответ путем коррекции микробиологических и иммунологических нарушений, являются препараты, содержащие живые бактерии (пробиотики) и пробиотические продукты питания с доказанной эффективностью.

Пробиотики успешно взаимодействуют с многочисленными клетками иммунной системы пищеварительного тракта. Их влияние на модуляцию иммунного ответа происходит благодаря стимуляции TLR, в результате происходит запуск цепочки механизмов иммунологической защиты (повышение интенсивности выработки sIgA, продукции цитокинов и ИФН) [4]. Однако разные пробиотические штаммы различаются по своей способности стимулировать иммунные клетки (индуцировать дифференцировку Т-клеток, продукцию цитокинов и др.), что сказывается на их терапевтических эффектах. Например, в исследовании, посвященном изучению иммунологической активности 21 штамма *Bifidobacterium* [5], было установлено, что некоторые пробиотические штаммы *B. animalis* подвида *lactis* (BB-12), *B. brevis* (BM12/11, BM13/14) и *B. bifidum* (KCTC5082)) способны индуцировать выработку Th1 цитокинового профиля, характеризующегося производством ИФН-γ и фактора некроза опухоли α (ФНО-α), секретируемых активированными Т-клетками, NK и макрофагами, и имеющего важное значение для успешной защиты против инфекций с внутриклеточным паразитированием. Некоторые *B. bifidum*, такие как IF10/10, A8, DSM20239, показали значительное повышение индукции ИЛ-17, а также недостаточную секрецию ИФН-γ и ФНО-α, что свидетельствует о возможной индукции Th17 цитокинового профиля, играющего важную роль в защите макроорганизма от внеклеточных бактериальных и грибковых патогенов. Третья группа штаммов, таких как *B. bifidum* LMG13195, способны продуцировать большое количество противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (цитокиновый Th2-профиль), влияющего на иммунную толерантность и способствующего предотвращению чрезмерных реакций иммунной системы, таких как аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма и пищевая аллергия. В другом исследовании была продемонстрирована способность штамма *L. casei* DN-114001* к увеличению продукции цитокинов Th1-профиля: ФНО-α и ИФН-γ [6]; а также вызывать в биоптатах тонкой кишки увеличение числа эффекторных Т-лимфоцитов (CD8+ и CD4+), непосредственно участвующих в иммунном ответе [7].

В последние годы растет интерес к изучению эффективности использования пробиотиков не только в профилактике и лечении острых кишечных инфекций, антибиотикоассоциированной диареи, ряда воспалительных заболеваний ЖКТ, но и в качестве профилактики и комплексной терапии ОРВИ. Опубликовано большое количество рандомизированных клинических исследований, результаты которых доказывают эффективность применения препаратов пробиотиков. Так, в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в США среди детей дошкольного возраста, оценивали эффективность применения пробиотиков на частоту возникновения и длительность распространенных вирусных инфекций в зимний сезон. Дети ежедневно получали комбинацию *Lactobacillus (L.) acidophilus* NCFM + *B. lactis* Bi-07 (n = 112), *L. acidophilus* NCFM (n = 110) или плацебо (n = 104). По сравнению с плацебо, использование комбинации пробиотиков и монопрепарата-пробиотика в течение длительного времени (6 мес) оказывает выраженный профилактический и лечебный эффект: происходит уменьшение частоты возникновения лихорадки (на 72,7% и 53% по сравнению с плацебо соответственно), кашля (на 62,1% и 41,4%), насморка (на 58,8% и 28,2%); уменьшение частоты использования антибиотиков (на 84,2% и 68,4%); сокращение дней пребывания дома по болезни (на 31,8% и 27,7%) [8].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность комбинированного пробиотика *L. plantarum* HEAL 9 (DSM 15312) и *L. paracasei* 8700:2 (DSM 13434). Было установлено уменьшение числа эпизодов простуды (55 против 67%) и длительности заболевания (6,2 против 8,6 дня) при употреблении комплекса пробиотиков в течение 12 недель [9]. Употребление комбинированного пробиотика, содержащего *L. rhamnosus LGG (LGG)*, *B. animalis* ssp. *lactis BB-12 (BB-12)*, в течение 12 недель, согласно проведенному в США исследованию, способствовало уменьшению продолжительности инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) более чем на 2 дня, более легкому течению заболевания, сокращению частоты использования антибиотиков на 34% [10].

Не менее интересные результаты исследований были получены при использовании пробиотических продуктов для профилактики и лечения ОРВИ. В проведенном в Финляндии исследовании [11] принял участие 571 ребенок в возрасте 1–6 лет, получавших в течение 7 месяцев молоко, обогащенное *LGG* или плацебо. Анализ полученных результатов показал существенное уменьшение длительности болезни (4,9 и 5,8 дня соответственно), снижение количества детей, перенесших ОРВИ с осложнениями в виде бронхита и пневмонии на 17% (в группе пробиотиков), уменьшение на 19% частоты использования антибиотиков при ОРВИ на фоне применения пробиотического продукта. Аналогичные данные — уменьшение количества дней с респираторными симптомами (4,7 дня в месяц в группе детей 2–6 лет, получавшей молоко с *LGG*, и 5,7 дня в месяц в группе детей 2–6 лет, употреблявших плацебо) — были продемонстрированы в исследовании, проведенном в Финляндии в течение 28 недель [12].

Целью рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, выполненного группой ученых под руководством D. Merenstein [13], явилось изучение эффективности использования кисломолочного продукта, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114001*. Было установлено, что при регулярном употреблении пробиотического продукта в течение 6 недель происходило существенное сокращение числа респираторных инфекций на 44,5%, уменьшение тяжести течения острых респираторных заболеваний, уменьшение частоты использования антибиотиков (с 5% до 0,5%). В другом плацебо-контролируемом исследовании с использованием кисломолочного продукта, содержащего пробиотический штамм *L. casei* DN-114001*, у дошкольников, посещающих детские сады и школы, было выявлено, что частота инфекций верхних дыхатель-

---

* *L. casei* CNCM I-1518 — название штамма *L. casei* DN-114001, который депонирован в Национальной коллекции культур микроорганизмов (Collection Nationale de Cultures de Microorganismes) Института Пастера, Франция.

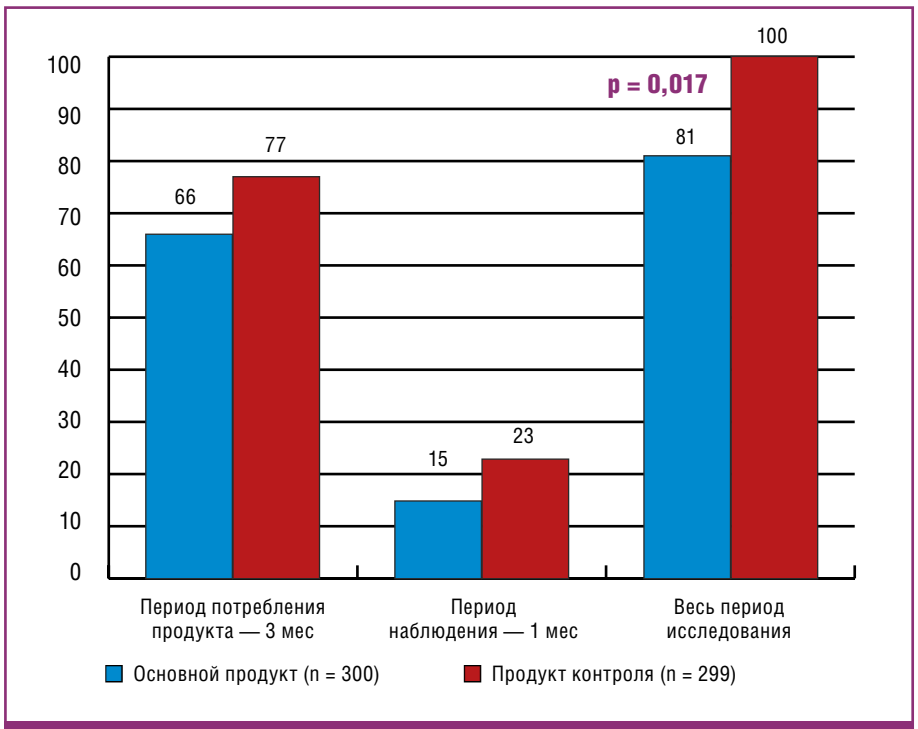


Рис. **Абсолютное число случаев ринофарингита во время различных периодов исследования. Статистически значимые различия между активной группой и группой контроля были отмечены в количестве случаев ринофарингита в течение всего периода исследования (включая 3-месячный период потребления продукта и 1 месяц наблюдения)**

ных путей в основной группе детей, получавших пробиотический кисломолочный продукт, была на 18% ниже, чем в группе плацебо (показатель частоты — 0,82, 95% ДИ: 0,68, 0,99, p = 0,036) [14]. А в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием детей 3–12 лет [15], принимавших в течение 20 недель кисломолочный продукт, обогащенный *L. casei* DN-114001*, было выявлено, что его употребление способствует уменьшению на 1 день продолжительности ОРВИ и снижению на 17% частоты развития таких осложнений, как бронхит или пневмония (32% против 49%).

Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в России, опубликованы в журнале Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Целью исследования стало изучение профилактической эффективности кисломолочного продукта, содержащего *L. casei* CNCM I-1518 (Actimel), у здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения г. Москвы, в отношении распространенных инфекционных заболеваниях (РИЗ). РИЗ включает три основные категории инфекционных заболеваний: ИВДП (ринофарингит: ринорея, чихание, заложенность носа, головная боль, астения и повышение температуры (редко); тонзиллофарингит: боль в горле, лихорадка, болезненность и гиперемия миндалин, лимфаденопатия с болями в области шеи; синусит: головная боль, боль в области проекции пазух носа, заложенность носа, гнойное отделяемое из носа, боли в горле, кашель и лихорадка; отит: оталгия, нарушение слуха); инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) (бронхит: лихорадка, кашель со слизистой или гнойной мокротой; грипп и гриппоподобные заболевания: озноб, повышение температуры тела, головная боль, боли в мышцах, артралгия, астения, анорексия, сухой болезненный кашель, гиперемия зева; пневмония: лихорадка, озноб, боль в груди, одышка); острые кишечные инфекции (ОКИ) (гастроэнтерит: повышение температуры тела, головная боль, боль в мышцах, боли в животе, диарея, рвота).

В ходе исследования 599 детей в возрасте 3–6 лет были случайным образом рандомизированы на две группы: основную, участники которой получали дважды в день (утром и днем) по 100 мл пробиотического кисломолочного продукта (n = 300), и группу контроля (n = 299), участники которой получали продукт без пробиотических бактерий *L. casei* CNCM I-1518. Группы были полностью сопоставимы по всем характеристикам. Исследование проводилось в течение 4 мес, включая 3-месячный период употребления продукта с последующим периодом наблюдения в течение 1 мес. За время исследования побочных эффектов и нежелательных реакций на прием исследуемого продукта не было.

Результаты исследования показали, что большинство эпизодов РИЗ являлись ИВДП (206 эпизодов, 82%) и только 39 эпизодов (16%) РИЗ были классифицированы как ИНДП и 6 эпизодов (2%) — как ОКИ. Большинство эпизодов ИВДП (181 эпизод, 72% всех РИЗ) были идентифицированы как ринофарингиты. Употребление пробиотического кисломолочного продукта приводило к значительно более низкой частоте развития симптомов ринофарингита (рис.). Так, в группе плацебо перенесли ринофарингит 100 детей, в то время как в группе детей, принимавших пробиотический продукт, это заболевание развилось только у 81 ребенка (ОР 0,82 [0,69, 0,96], p = 0,017). Различия в количестве эпизодов ринофарингита между основной группой и группой контроля в течение 3-месячного периода потребления и периода наблюдения в течение 1 мес также были отмечены, однако существенных различий выявлено не было (ОР [95% ДИ 0,65 [0,38, 1,10], p = 0,017). В заключение исследователи сделали вывод, что ежедневное применение пробиотического продукта на протяжении 3 месяцев является эффективным способом снижения частоты развития инфекций верхних дыхательных путей (таких как ринофарингит) [16].

Таким образом, между индигенной микробиотой и макроорганизмом существуют тесные взаимосвязи. Функционирование микробиоты защищает организм человека от агрессивных факторов внешнего воздействия благодаря прежде всего поддержанию иммунного гомеостаза. Понимание механизмов, благодаря которым пробиотики и микробиота ЖКТ взаимодействуют с иммунной системой как непосредственно в ЖКТ, так и за его пределами (в частности, в респираторном тракте), обеспечивая противоинфекционную защиту, позволяет проводить иммунокоррекцию с применением препаратов-пробиотиков и пробиотических продуктов питания с под-

твержденной клинической эффективностью и изученными механизмами действия. На сегодняшний день это, пожалуй, один из немногих эффективных и безопасных подходов к укреплению противоинфекционной защиты. ■

Литература

1. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=7579.
2. *Beagley K. W., Eldridge J. H., Aicher W. K., Mestecky J., Di Fabio S., Kiyono H., McGhee J. R.* Peyer's patch b cells with memory cell characteristics undergo terminal differentiation within 24 hours in response to interleukin-6 // Cytokine. 1991; 3: 107–116.
3. *Ichinohe T., Pang I. K., Kumamoto Y.* et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108 (13): 5354–5359.
4. *Haller D., Bode C., Hammes W. P., Pfeifer A. M., Schiffrin E. J., Blum S.* Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures // Gut. 2000; 47: 79–87.
5. *Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A.* Immune response to Bifidobacterium bifidum strains support Treg/Th17 plasticity // PLoS One. 2011; 6 (9): e24776.
6. *Galdeano C. M., Perdigon G.* Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation // J. Appl. Microbiol. 2004; 97: 673–681.
7. *De Moreno de Leblanc A., Chaves S., Carmuega E., Weill R., Antoine J., Perdigon G.* Effect of long-term continuous consumption of fermented milk containing probiotic bacteria on mucosal immunity and the activity of peritoneal macrophages // Immunobiology. 2008; 213: 97–108.
8. *Leyer G. J., Li S., Mubasher M. E., Reifer C., Ouwehand A. C.* Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children // Pediatrics. 2009; 124 (2): e172–179.
9. *Berggren A., Lazou Ahrén I., Larsson N., Önning G.* Randomised, double-blind and placebo-controlled study using new probiotic lactobacilli for strengthening the body immune defence against viral infections // Eur J Nutr. 2011; 50 (3): 203–210.
10. *Smith T. J., Rigassio-Radler D., Denmark R., Haley T., Touger-Decker R.* Effect of Lactobacillus rhamnosus LGG® and Bifidobacterium animalis ssp. lactis BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections // Br J Nutr. 2013; 109 (11): 1999–2007.
11. *Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J. H., Poussa T., Näse L., Saxelin M., Korpela R.* Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial // BMJ. 2001; 322 (7298): 1327.
12. *Kumpu M., Kekkonen R. A., Kautiainen H., Järvenpää S., Kristo A., Huovinen P., Pitkäranta A., Korpela R., Hatakka K.* Milk containing probiotic Lactobacillus rhamnosus GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur J Clin Nutr. 2012; 66 (9): 1020–1023.
13. *Merenstein D., Murphy M., Fokar A.* et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing Lactobacillus casei (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial // Eur J Clin Nutr. 2010, July; 64 (7): 669–677.
14. *Горелов А. В., Усенко Д. В.* Влияние пробиотического продукта «Актимель» на состояние здоровья детей // Вопросы современной педиатрии. 2003; 2; 4: 87–90.
15. *Cobo Sanz J. M., Mateos J. A., Munoz Conejo A.* Effect of Lactobacillus casei on the incidence of infectious conditions in children // Nutr Hosp. 2006; 21 (4): 547–551.
16. *Prodeus A., Niborski V., Scherzenmeir J., Gorelov A., Shsherbina A., Rumyantsev A.* Fermented milk Consumption and commom infections in children attending day-care centers: a randomized trail // JPGN. 2016; 63 (5): 534–543.

Medical Journal
Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные НОВОСТИ медицины

Авторские СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный виртуальный КАБИНЕТ

на сайте www.lvrach.ru

Реклама

Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение

Е. А. Васильева*
Е. Н. Ефанова*, [1], *кандидат медицинских наук*
Ю. Э. Русак*, *доктор медицинских наук, профессор*
И. В. Улитина**

*** БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ,** *Сургут*
**** БУ ХМАО-Югры Сургутский КВД,** *Сургут*

Резюме. Красный плоский лишай характеризуется наличием тяжело протекающих форм заболевания, хроническим течением, возможной опухолевой трансформацией очагов поражения, трудностями диагностики атипичных клинических форм, недостаточным эффектом от применяемой терапии. Представлен случай сочетания атипичных форм КПЛ: гипертрофической и буллезной.
Ключевые слова: красный плоский лишай, атипичная форма, зуд, гипертрофическая форма, папула, пузырь, малигнизация.

Abstract: lichen ruber planus is characterized by severe forms, a chronic course, possible malignant transformation of the lesions, diagnostic difficulties in atypical clinical forms of dermatosis and lack of therapeutic effect. The article presents the case of combination of atypical forms of lichen planus: hypertrophic and bullous.
Keywords: lichen ruber planus, atypical form, itch, hypertrophic form, papule, bubble, malignization.

Красный плоский лишай (КПЛ) (lichen ruber planus) — хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, которое характеризуется мономорфными высыпаниями в виде папул, сопровождающимися зудом различной интенсивности.

Впервые описал заболевание австрийский дерматолог Ф. Гебра в 1860 г. как зудящие узелки темно-красного цвета и поэтому названное им «leichen ruber» (др.-греч. leichen — ползти, лизать и лат. ruber — красный). Английский дерматолог Э. Вильсон в 1869 г. впервые на примере 50 больных дал более полное клиническое описание заболевания: плоские полигональные папулы с фиолетовым оттенком, пупковидным вдавлением в центре и характерным восковидным блеском — и предложил термин «leichen planus» (от лат. planus — плоский). Первое сообщение о КПЛ в отечественной литературе сделали В. М. Бехтерев и А. Г. Полотебнов в 1881 г. Несмотря на то, что дерматоз описан более 150 лет назад, клиническое распознавание его представляет в ряде случаев определенные трудности. Диагностические ошибки обусловлены в первую очередь огромным разнообразием клинических проявлений и нередко атипичным течением дерматоза.

[1] Контактная информация: el.efanova2011@yandex.ru

Этиология и патогенез

В современной литературе прослеживаются различные теории развития КПЛ, такие как вирусная, неврогенная, наследственная, интоксикационная и иммуноаллергическая. В настоящее время КПЛ принято рассматривать как мультифакторное заболевание.

Общепринятой классификации КПЛ не существует. Часто встречающаяся типичная (классическая) форма КПЛ наблюдается у 76% больных [1], описано большое количество атипичных форм.

По типу высыпных элементов: атрофическая, гипертрофическая (веррукозная, бородавчатая), фолликулярная, пигментная, пемфигоидная (буллезная), эрозивно-язвенная, гиперкератотическая.

По взаимному расположению высыпных элементов: кольцевидная, монилиформная (ожерельеподобная, коралловидная), линейная, зостериформная.

По локализации высыпаний: поражение видимых слизистых оболочек, волосяных фолликулов, ногтевых пластин, ладоней и подошв.

Отдельно выделяют формы КПЛ слизистой оболочки (типичная, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, гипертрофическая, буллезная). В редких случаях у одного больного могут встречаться сочетания нескольких клинических форм [2].

Рис. 1. **Кожа живота в области пупка**

Среди атипичных форм одной из наиболее редких является пемфигоидная (буллезная) форма. В 1881 г. Baker-London впервые описал разновидность красного плоского лишая, протекающую с образованием пузырей. Kaposi в 1891 г. подобным случаям дал наименование пемфигоидного красного лишая. В литературе описаны проявления буллезного КПЛ у онкологических больных (сочетание с тимомой, злокачественными опухолями в ретроперитонеальном пространстве), в связи с чем некоторыми авторами КПЛ был включен в паранеопластический синдром [3, 4].

Гипертрофическая форма встречается у 15% пациентов с КПЛ. Для такой формы характерны папулы и бляшки, локализующиеся на передней поверхности голеней, с бородавчатой поверхностью розово-красного цвета, покрытые небольшим количеством чешуек [5]. Очаги округлой или овальной формы, с неровными краями и четкими границами. Субъективно больных беспокоит мучительный зуд. Элементы резистентны к терапии, существуют длительно. Эта форма крайне редко носит диссеминированный характер, распространяясь на кожу туловища и конечностей [6].

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение больной с длительно существующим гипертрофическим красным плоским лишаем, в процессе эволюции присоединение буллезной формы. Пациентка 1937 г. рождения, больна с 1967 г., когда впервые появились единичные высыпания на коже голеней, сопровождались незначительным зудом. К дерматологу не обращалась, не лечилась. В 2001 г. отметила распространение высыпаний, усиливающийся зуд, обратилась в «Сургутский клинический кожно-венерологический диспансер» (СККВД), где выставлен диагноз «красный плоский лишай, гипертрофическая форма». Неоднократно (1–2 раза в год) получала амбулаторное лечение, в виде антигистаминных, топических глюкокортикостероидов, с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения зуда, побледнения высыпаний. Неоднократно (1–2 раза в год) получала стационарное лечение в СККВД: антималярийные, антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероидные препараты, физиотерапию, выписывалась с незначительным улучшением. Полностью регресса высыпаний не отмечала. Обострение вне зависимости от сезона. Последнее обострение с января 2015 г. Самостоятельно не лечилась. В течение последней недели отметила появление пузырей на коже голеней. Обратилась к дерматологу СККВД. Госпитализирована в стационарное отделение в связи с распространенностью кожного процесса.

Анамнез жизни: уроженка Омской области, на Севере с 1965 г. Описторхоз — в 1966, 1980 гг. санирован. Хронические заболевания в настоящий момент: наблюдается у терапевта по месту жительства с диагнозом: «Артериальная гипертензия 2-й степени, 3-я стадия, риск 4. ХСН 2. Деформирующий остеоартроз обоих коленных суставов». Принимает постоянно: лизиноприл 10 мг по 1 таблетке 2 раза в день, метопролол в таблетках 50 мг/сут, гидроксихлорохин в таблетках 25 мг утром, таблетки ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг/сут. Операции: тиреоидэктомия в 1981 г., травмы в прошлом отрицает. Аллергологический анамнез — не отягощен.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, обусловлено сопутствующей терапевтической патологией. Положение: активное — пассивное. Пациентка гиперстенического телосложения, повышенного питания, рост 172 см, вес: 140 кг. ИМТ 47,3. Движения в коленных суставах ограничены. Отеки в области голеней. Локальный статус: патологический кожный процесс носит распространенный характер, локализуется на коже передней поверх-

Рис. 2. **Кожа голеней: множественные гипертрофированные папулы, розово-синюшного цвета с лиловым оттенком, с пупковидным вдавлением в центре, склонные к слиянию в бляшки. Поверхность бляшек неровная, бугристая, испещрена бородавчатыми выступами с множеством углублений**

Рис. 3. **На поверхности бляшек эрозии с серозным отделяемым, множественные серозные корочки, единичные пузыри с плотной покрышкой с прозрачным содержимым**

ности брюшной стенки и нижних конечностях. На коже живота в области пупка лентикулярные и нумулярные гипертрофированные папулы, темно-розового цвета, поверхность папул неровная, бугристая. На поверхности сетка Уикхема (рис. 1). На коже нижних конечностей, преимущественно на коже голеней множественные гипертрофированные папулы, розово-синюшного цвета с лиловым оттенком, с пупковидным вдавлением в центре, склонные к слиянию в бляшки до 10,0 см с выраженной инфильтрацией в основании. Поверхность бляшек неровная, бугристая, испещрена бородавчатыми выступами с множеством углублений (рис. 2). На поверхности бляшек эрозии, овальной формы, до 7,0 см в диаметре, с серозным отделяемым, множественные серозные корочки, единичные пузыри, до 1,5 см в диаметре, с плотной покрышкой с прозрачным содержимым (рис. 3). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дермографизм смешанный. Других патологических высыпаний на коже и видимых слизистых нет.

При обследовании: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — без патологии. Обследование на гепатиты HBsAg — не выявлено. ИФА на ВИЧ — отрицательный.

Консультация терапевта. DS: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Стенокардия напряжения ФК II. Мерцательная аритмия. Тахисистолическая форма. Гипертоническая болезнь 3-й стадии, риск 4, степень 2. ХСН III А-Б. ФК IV. Декомпенсация сердечной недостаточности. Ожирение III степени (ИМТ 47). Деформирующий остеоартроз коленных суставов, НФС I. Проведена коррекция терапии по сопутствующим заболеваниям.

Назначенное лечение: внутривенно капельно раствор меглюмина натрия сукцината 1,5% по 400 мл № 5 через день; раствор клемастин 0,1% — 2,0 мл в/м 2 раза/день № 10, таблетки гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней, затем перерыв 2 дня — 2 курса (10 дней), лизиноприл 20 мг по 1 таблетке — 2 раза в день, метопролол 50 мг по 1 таблетке 1 раз в день, гидрохлортиазид 25 мг по 1 таблетке 1 раз в день, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг по 1 таблетке 1 раз в сут. Наружно: пузыри вскрыть, обработать, спрей бетаметазон на кожу голеней 2 раза в день — 2 дня, мазь бетаметазон 2 раза в день на кожу голеней, живота.

В ходе лечения: субъективно уменьшение зуда. Высыпания на коже живота, голеней незначительно побледнели, эрозии эпителизировались, новые пузыри не появлялись.

В связи с развившейся декомпенсацией сопутствующей терапевтической патологии пациентку в экстренном порядке решено перевести в терапевтическое отделение бюджетного учреждения ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница». Даны рекомендации: диета (ограничить прием жареных, копченых, соленых блюд, алкоголя), диспансерное наблюдение у дерматолога, систематические курсы специфической терапии, избегать травматизации кожи, ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок, ограничение контакта с бытовой химией, консультации узких специалистов: инфекциониста, гастроэнтеролога, онколога; коррекция лечения сопутствующей патологии, санация очагов хронической инфекции.

Заключение

Представленный клинический случай распространенного КПЛ с сочетанием атипичных форм заболевания (гипертрофической и буллезной) примечателен большой длительностью заболевания (около 48 лет), торпидным течением (полностью высыпания не регрессировали), недостаточным эффектом от применяемой терапии. Таким образом, описанный нами случай сочетания атипичных форм КПЛ можно рассматривать как редкий клинический вариант течения дерматоза. ■

Литература

1. *Молочков В. А., Сухова Т. Е., Молочкова В. Е.* Клинические особенности красного плоского лишая // Клиническая дерматология и венерология. 2013; 4: 34–42.
2. *Михеев Г. Н., Красносельских Т. В., Ястребов В. В., Григорян А. Э.* Редкая форма поражения ладоней и подошв при красном плоском лишае // Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 6: 136–143.
3. *Слесаренко Н. А., Утц С. Р., Артемина Е. М., Штода Ю. М., Карпова Е. Н.* Коморбдность при красном плоском лишае // Клиническая дерматология и венерология. 2014; 5: 4–10.
4. *Молочкова Ю. В., Селезнева Е. В, Прокофьев А. А.* Пемфигоидный красный плоский лишай // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013; 3: 19–22.
5. *Гаджимурадов М. Н., Гунашева А. А.* Атипичные формы красного плоского лишая: клинические проявления, дифференциальная диагностика, лечение // Клиническая дерматология и венерология, 2009. С. 85–90.
6. *Абдрахманов Р. М., Хисматулина И. М., Садыкова Ф. Г.* Клинический случай бородавчатой формы красного плоского лишая // Medline.ru. Дерматология. 2010; (11): 37–43.

Клиническое наблюдение часто рецидивирующего генерализованного пустулезного псориаза

А. А. Зирчик*, [1]
И. Е. Торшина**, *доктор медицинских наук*

**** НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД»,** Смоленск*
***** ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ,** Смоленск*

Резюме: В статье описываются результаты динамического клинического наблюдения часто рецидивирующего генерализованного пустулезного псориаза (von Zumbusch), особенности клинико-лабораторных показателей, особенности кинетики хемилюминесценции при данном заболевании.
Ключевые слова: генерализованный пустулезный псориаз, эритродермия, липидограмма, хемилюминесценция, неотложные состояния в дерматологии.

Abstract. The article presents the results of dynamic clinical observation of generalized pustular psoriasis (von Zumbusch), features of clinical laboratory trials, kinetics of chemoluminescence in this disease.
Keywords: generalized pustular psoriasis, erythroderma, lipid blood levels, chemiluminescence, emergency dermatological conditions.

Псориаз (чешуйчатый лишай) — один из наиболее распространенных хронических дерматозов. Интерес к этому заболеванию объясняется не только высоким удельным весом псориаза из числа других болезней кожи (среди дерматологических больных доля пациентов с псориазом составляет 12–15%), но и некоторым ростом заболеваемости этим дерматозом в последнее время, учащением случаев тяжелых форм псориаза, нередко приводящих к инвалидизации, в частности, псориатического полиартрита, псориатической эритродермии, экссудативного и пустулезного псориаза, распространенного бляшечного псориаза с выраженной резистентностью к терапии [1–4].

Распространенность пустулезной формы в группе больных псориазом не превышает 0,1–0,7%. Семейная отягощенность по псориазу не является характерной для этой формы псориаза [5]. Нередко пустулезный псориаз Цумбуша сочетается с другой тяжелой формой этого заболевания — псориатическим артритом.

Впервые в 1909 г. гнойный чешуйчатый лишай (*psoriasis suppurativa*) описал мюнхенский дерматолог Цумбуш. Болели сестра и брат. У сестры острый приступ псориаза внезапно принял пустулезный характер, и больная погибла. У брата пустулезные высыпания возникали лишь временами на бляшках обычного псориаза, в том числе и при применении раздражающих мазей. До Цумбуша о похожих случаях сообщили Капоши (1893) под названием «тяжелого псориаза, осложненного экземой», и Крен (1907). В 1910 г. Цумбуш описал 24-летнего больного, у которого после длительной раздражающей наружной терапии появились высыпания, характеризующиеся яркой эритемой и отеком с многочисленными пустулами. В течение 20-летнего наблюдения эпизоды пустулезного псориаза повторялись 9 раз. Первое подробное описание пустулезного псориаза в России принадлежит А. П. Иордану (1924) [5].

Некоторые авторы различают два вида пустулезного псориаза — настоящий пустулезный псориаз и «псориаз с пустулизацией». При этом одни (Бернхард, 1936) для случаев обычного псориаза предлагают пользоваться названием «псориаз с пустулизацией», при котором пустулезные высыпания возникают от разных причин, чаще всего лекарственных. Другие же (Шуппенер, 1958) рассматривают как «псориаз с пустулизацией» случаи доброкачественного течения пустулезного псориаза, видя в них наиболее выраженную форму экссудативного псориаза, противопоставляя ее злокачественному пустулезному псориазу Цумбуша. Но здесь нужно вспомнить, что один из двух случаев самого Цумбуша протекал вполне доброкачественно и если придерживаться терминологии Шуппенера, его следовало бы отнести к «псориазу с пустулизацией» (Л. Н. Машкиллейсон, 1965) [5].

При генерализованном пустулезном псориазе Цумбуша на неизмененной коже или гиперемированном основании появляются пузырьки, которые в дальнейшем подвергаются пустулизации и, вскрываясь, засыхают в корочки. Пустулы, как правило, стерильны. Высыпания имеют обширное распространение по кожному покрову. У больных может наблюдаться повышение температуры тела, лейкоцитоз. Позже, при высыхании пустул в корочки, возникают типичные псориатические бляшки.

Для гистологической картины псориаза характерен комплекс изменений: паракератоз, истончение надсосочковых участков мальпигиева слоя эпидермиса, акантоз, отек сосочков дермы, изменение их формы. При генерализованном пустулезном псориазе эпидермоциты, расположенные непосредственно под паракератотическим рогом, иногда могут быть разъединены скоплениями нейтрофилов с образованием спонгиоформных микропустул Когоя. При прорыве их в слой паракератозных клеток образуются скопления нейтрофилов в эпидермисе (микроабсцессы Мунро).

[1] Контактная информация:
BelAM1@yandex.ru

Клиническое наблюдение

Больной Г., 1955 г. рождения, 28 ноября 2012 г. поступил в кожное отделение НУЗ «Отделенческая больница на ст. Смоленск ОАО «РЖД» в тяжелом состоянии с жалобами на повышение температуры тела до 38–39 °С, слабость, высыпания по всему телу, боли и отечность в суставах кистей.

Из анамнеза известно, что с февраля 2011 г. пациент страдает псориазом. Наследственность по псориазу не отягощена. Дебют заболевания и настоящее обострение на фоне психоэмоционального напряжения и перенесенного ОРЗ. Данная госпитализация за весь период заболевания четвертая. После выписки из стационара в феврале 2011 г. рекомендации по поддерживающему лечению не выполнял. В анамнезе у пациента язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Объективный статус при поступлении в дерматологическое отделение: пониженного питания (ИМТ 17,5). Температура тела 38,3 °С. При физикальном исследовании выявлено ослабленное везикулярное дыхание над всей поверхностью легких, приглушенные ритмичные тоны сердца. Кисти резко отечны, активные и пассивные движения в суставах кистей ограничены. Наблюдается генерализованная эритродермия с синюшным оттенком, множественные милиарные поверхностные пустулы на туловище, верхних и нижних конечностях, легко вскрывающиеся при дотрагивании с образованием серозно-гнойных корок (рис. 1, 2).

Стопы также отечны, между пальцев эрозии, мокнутие, ощущается неприятный запах. В области дистальных фаланг I пальца левой стопы и IV пальца правой стопы на месте ногтевых пластинок эрозии.

На волосистой части головы диффузная алопеция. Паховые лимфатические узлы увеличены с двух сторон до размера «боба», безболезненные, плотноэластической консистенции, не спаяны между собой и с окружающими тканями.

Результаты лабораторных исследований

Общий анализ крови: при поступлении гемоглобин — 132 г/л, эритроциты — 4,1 × 10^{12}/л, лейкоциты — 20,4 × 10^{9}/л, тромбоциты 449 тыс/л, эозинофилы 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 79%, миелоциты — 5%, лимфоциты — 8%, моноциты — 5%, СОЭ — 22 мм/ч. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимический анализ крови: глюкоза — 6,1 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 19,6 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза — 30,8 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 233,8 ЕД/л, мочевина — 5,9 ммоль/л, креатинин — 89,9 мкмоль/л, общий билирубин — 20,1 мкмоль/л, общий белок — 63,8 г/л, С-реактивный белок, ревмофактор, антистрептолизин — О — отрицательный. Анализ крови на HbsAg, HCV, HIV, MR отрицательный. Кал на яйца гельминтов отрицательный. Иммуноферментный анализ *C. trachomatis* IgG: положительный (титр 1:10). Онкомаркеры (ПСА общий, АФП, РЭА, СА-19,9) — в норме. ТТГ — в норме. РПТА (иерсиниоз О3, О9, псевдотуберкулез, сыпной тиф, сальмонеллез, дизентерия Fl, N, S, туляремия, бруцеллез) — отрицательный. Электролитный баланс: кальций — 1,86 мМ/л, хлор — 105, 1 мМ/л, калий — 4,6 мМ/л, натрий — 131 мМ/л.

Липидограмма: при поступлении общий холестерин — 2,1 ммоль/л, триглицериды — 1,3 ммоль/л, ЛПВП (липопротеиды высокой плотности) — 0,0, ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) — 1,6 ммоль/л; на 7-е сутки пребывания в стационаре общий холестерин — 2,8 ммоль/л, триглицериды — 1 ммоль/л, ЛПНП — 1,8 ммоль/л, ЛПВП 0,2 ммоль/л; при выписке общий холестерин — 3,6 ммоль/л, триглицериды — 1,3 ммоль/л, ЛПВП — 0,5 ммоль/л, ЛПНП — 2 ммоль/л.

Хемилюминесцентный анализ сыворотки крови на вторые сутки пребывания в стационаре: I б.в. (интенсивность быстрой вспышки) — 1410 отн. ед., tg подъема — 52,94, tg спада — 28, S светосумма медленной вспышки — 37340 отн. ед. (рис. 3).

Посев содержимого пустул на флору и чувствительность к антибиотикам: выделен *S. aureus* II ст., чувствительный к ципрофлоксацину, цефазолину, ген-

Рис. 1. **Серозно-гнойные корки на месте вскрывающихся пустул. Видны обрывки эпидермиса**

Рис. 2. **Генерализованная эритродермия с синюшным оттенком. Скопления пустул на отдельных участках**

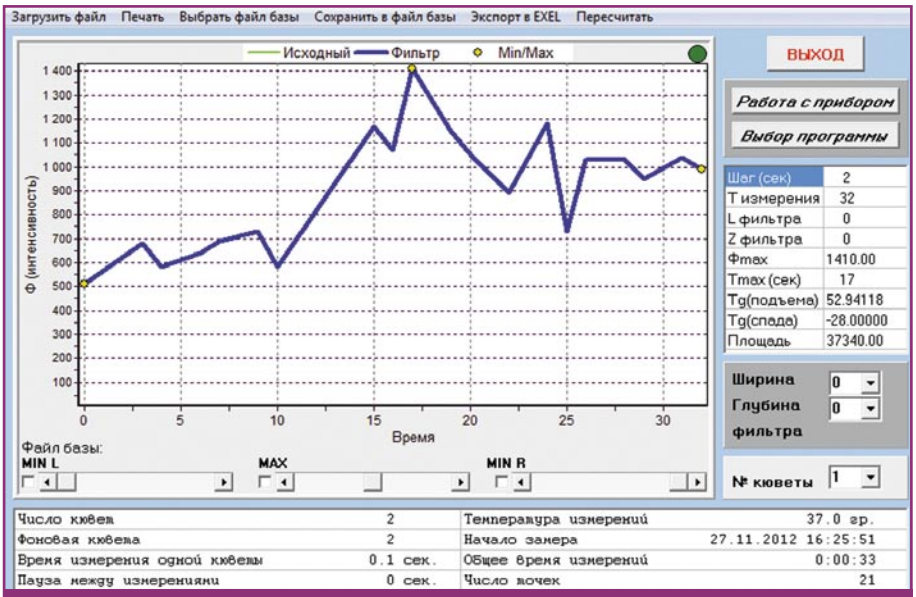


Рис. 3. **Изображение экрана компьютера с записью кривой хемилюминесценции сыворотки крови на вторые сутки пребывания в стационаре**

Рис. 4. **Остаточные явления поствоспалительной гиперпигментации и эритемы синюшно-красного цвета на коже боковой поверхности живота и спины у пациента с генерализованным пустулезным псориазом при выписке**

Рис. 5. **Разрешившиеся пустулы на голенях. Эрозии на I пальце левой стопы и IV пальце правой стопы эпителизировались**

тамицину, линкомицину, оксациллину. При бактериологическом исследовании отделяемого эрозий пальцев стоп выделен *S. epidermidis* IV ст., чувствительный к ципрофлоксацину, цефазолину, гентамицину.

Инструментальные исследования

УЗИ суставов кистей: деформирующий остеоартроз, осложненный воспалительной реакцией периартикулярных тканей в суставах обеих кистей.

УЗИ плечевых суставов: деформирующий остеоартроз обоих плечевых суставов.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, небольшая спленомегалия. Диффузные изменения в печени. Деформация желчного пузыря. Увеличенный желчный пузырь.

Рентгенография органов грудной клетки: пневмосклероз. Атеросклероз аорты.

Рентгенография кистей: без костных патологических изменений.

Консультирован ревматологом (диагноз: деформирующий остеоартроз суставов кистей, осложненный воспалительной реакцией периартикулярных тканей в суставах обеих кистей, плечевых суставов). Рекомендованы курсы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) под защитой гастропротекторов. *Неврологом поставлен диагноз:* «Дисметаболическая полинейропатия нижних конечностей. ДЭП IIA, выраженное астеническое состояние. Люмбошалгия вертеброгенная». Рекомендованы курсы НПВС, анальгезирующие, антипсихотические средства. *Консультация хирурга:* диагноз «поверхностные эрозии I пальца левой стопы и IV пальца правой стопы». Назначено наружное лечение. *Терапевтом поставлен диагноз* «язвенная болезнь 12-перстной кишки», назначено лечение сопуствующей соматической патологии.

Учитывая тяжелое состояние пациента, лихорадку, выделение бактериальной флоры из пустул, был назначен курс антибактериальной терапии Ванкомицином, Преднизолон 120 мг внутривенно капельно, десенсибилизирующая терапия. Отмечалось временное улучшение кожного процесса, но впоследствии после посещения душа, а также погрешностей в питании отмечалось ухудшение общего состояния, суставного синдрома, появление новых высыпаний, в связи с чем пациент получал курсы антибактериальных препаратов, Амикацина, Азитромицина, Бисептола, Меронема. Также был назначен Метотрексат по 2,5 мг 2 раза в неделю 5 дней, с последующим переходом на схему 7,5 мг в неделю. Наружно использовали Циндол, цинковую пасту, на отдельные участки салициловую мазь 1%, пустулы тушировались растворами анилиновых красителей.

Пациент был выписан из стационара на 36-е сутки в удовлетворительном состоянии на поддерживающей дозе Метотрексата 7,5 мг в неделю и Метипреда 20 мг в сутки с рекомендацией последующего снижения дозы под наблюдением дерматолога по месту жительства (рис. 4, 5).

Своеобразие данного клинического наблюдения заключается в том, что на фоне обострения генерализованного пустулезного псориаза у пациента наблюдалась дислипидемия в виде снижения общего холестерина и низкого уровня (вплоть до полного отсутствия при поступлении) липопротеидов высокой плотности. Впервые для оценки состояния антиоксидантной системы был применен хемилюминесцентный метод, который не выявил значимых изменений в кинетике реакции. Также в очередной раз было показано, что содержимое пустул при псориазе Цумбуша не всегда стерильно, что не исключает данный диагноз и зачастую, учитывая состояние больных, ведет к назначению антибактериальной терапии.

Таким образом, генерализованный пустулезный псориаз должен рассматриваться как неотложное состояние в дерматологии, требующее своевременного назначения антибиотиков по показаниям, стероидов и цитостатиков, а также привлечение других специалистов для выявления сопутствующей соматической патологии, которая может повлиять на терапию генерализованного пустулезного псориаза. ■

Литература

1. *Хобейш М. М., Мошкалова И. А., Соколовский Е. В.* Псориаз. Современные методы лечения. СПб: Сотис, 1999. 134 с.
2. *Hawilo A., Zaraa I., Benmously R., Mebazaa A., El Euch D., Mokni M., Ben Osman A.* Erythrodermic psoriasis: epidemiological clinical and therapeutic features about 60 cases // Tunis Med. 2011, Nov; 89 (11): 841–847.
3. *Raychaudhuri S. P.* A Cutting Edge Overview: Psoriatic Disease // Clin Rev Allergy Immunol. 2012, Feb 23.
4. *Tam L. S., Leung Y. Y., Li E. K.* Psoriatic arthritis in Asia//Rheumatology (Oxford). 2009, Dec; 48 (12):1473–7. Epub 2009 Aug 27.
5. *Довжанский С. И., Утц С. Р.* Псориаз или псориатическая болезнь. Саратов: СГУ 1992; 1: 176.

Психогенное головокружение в общемедицинской практике

О. В. Зайцева*, [1], *кандидат медицинских наук*
О. Е. Венгер,** *кандидат медицинских наук*
А. Ф. Хирнеткина*
К. В. Оверченко*, *кандидат медицинских наук*

**** ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России,** Москва*
***** ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, МЗ РФ,** Москва*

Резюме. Рассмотрены подходы к диагностике и лечению психогенных головокружений, в частности, постуральнного фобического головокружения. Приведены клинические примеры.
Ключевые слова: головокружение, вестибулярные нарушения, психогенное головокружение, постуральное фобическое расстройство.

Abstract. Approaches to diagnostics and treatment of psychogenic vertigos were considered, in particular, postural phobic vertigo. Clinical cases were presented.
Keywords: vertigo, dizziness, vestibular disorders, psychogenic vertigo, phobic postural vertigo, psychogenic disorders.

Головокружение — один из наиболее часто встречающихся симптомов в общемедицинской практике — может быть проявлением различных болезней, связанных с сердечно-сосудистой и эндокринной системами, заболеваниями позвоночника, головного мозга, психическими расстройствами и др. Разнообразием причин и отсутствием единого понимания головокружения объясняется тот факт, что правильный диагноз и адекватное лечение получают не более 20% пациентов [1].

Головокружение психогенное — второе по частоте в многогранной структуре всего головокружения, ставшего причиной обращения пациентов в медицинские учреждения разного профиля [2]. Психогенное головокружение может быть первичным, развившимся на основе психического заболевания, — у таких пациентов не удается выявить признаки поражения вестибулярной системы [2]. Нередко причиной психогенного головокружения становится перенесенный эпизод истинного вестибулярного головокружения с нарушением ориентации в пространстве, выраженной вегетативной реакцией, подкрепленный чувством тревоги и страха [3]. По клиническим проявлениям и результатам вестибулярного обследования психогенное головокружение не соответствует ни одному из известных заболеваний вестибулярной системы (центрального и периферического уровня), характеризуется преимущественно хроническим течением [2, 4, 5]. Диагностика этого заболевания является сложной задачей, поскольку требует тщательного обследования пациента и исключения возможных органических причин головокружения [1, 2]. И направление к психиатру должно быть завершающим этапом при работе с пациентами данного профиля.

Чаще всего больные данной группы обращаются к оториноларингологу, неврологу или терапевту с жалобами на почти постоянное головокружение. При уточнении характера головокружения, как правило, выясняется, что пациенты испытывают чувство дурноты, неустойчивости при ходьбе, ощущение опрокидывания, раскачивания, падения без истинных нарушений равновесия. Практически никогда такие пациенты не испытывают ощущение вращения окружающих предметов, сопровождающееся тошнотой и рвотой. Жалобы на головокружение нередко высказывают пациенты с тревогой, депрессией, соматоформными расстройствами. В зависимости от фонового психического расстройства головокружение может сочетаться с другими симптомами: снижением концентрации внимания, общей слабостью, субъективным ощущением неспособности к профессиональной и бытовой деятельности, сердцебиением, чувством нехватки воздуха, отсутствием аппетита, эмоционально-аффективными расстройствами, тревогой, нарушением сна. Пациенты, как правило, уверены, что причиной всех этих нарушений служит головокружение, поэтому информацию о предшествующих стрессовых и психотравмирующих ситуациях врач может получить только при активном расспросе. Часто пациенты с психогенным головокружением подменяют понятия, скрывают пережитую или переживаемую психотравмирующую ситуацию, не считают имеющуюся ситуацию таковой, что может значительно затруднять диагностику, вводить врача в заблуждение. Важно помнить, что в начале заболевания психопатологические симптомы могут клинически не проявляться и возникать в процессе заболевания [5].

Психогенное головокружение может быть последствием перенесенного эпизода преходящей периферической вестибулярной дисфункции [7], например, доброкачественного позиционного головокружения (ДППГ) или вестибулярного нейронита. Это своего рода реакция на стресс, вызванный органическим заболеванием и ошибочно установленным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения, в том числе в вертебробазилярной системе [3, 5]. Доказано, что для людей с истинными вестибулярными расстройствами характерен более высокий уровень тревоги, чем для здоровых. В частности, при исследовании 800 пациентов с болезнью Меньера были выявлены отчетливые симптомы посттравматического стрессового расстройства, сопоставимые по своей

[1] Контактная информация:
o.v.zaytseva@yandex.ru

выраженности с расстройствами, возникающими после инфаркта миокарда или после кардиохирургического вмешательства [24]. Через некоторое время после начала заболевания у пациентов возникают нарушения сна, раздражительность, эмоциональная лабильность, тревога, депрессия в сочетании с многочисленными соматическими жалобами. Ощущения, описываемые больными как головокружение, при детальном расспросе оказывались чувством субъективной неустойчивости, периодическим потемнением в глазах, дурнотой и т. д. Пациенты, перенесшие атаку ДППГ, считают это проявлением серьезной, инвалидизирующей болезни. Подобные предположения заставляют больных избегать ситуаций, требующих вестибулярной нагрузки [8], вплоть до ограничения минимальных поворотов головы (иногда с помощью специальных фиксирующих шею корсетов или воротников).

Одним из вариантов психогенного головокружения, при котором жалоба на головокружение является основной и практически единственной, является фобическое постуральное расстройство (головокружение) [2, 5]. У пациентов с фобическим постуральным головокружением иногда с детства отмечаются плохая переносимость транспорта, качелей, каруселей, что рядом авторов расценивается как минимальная дисфункция вестибулярной системы, которая может вызывать ощущение неустойчивости [1–4, 24]. При психогенном головокружении иллюзия движения может быть следствием постоянного тревожного самонаблюдения и контроля устойчивости, при этот нормальный активный процесс поддержания равновесия трактуется как патологическое состояние — покачивание, неустойчивость [2, 3].

При постуральном фобическом расстройстве отмечается явное несоответствие предъявляемых пациентом жалоб и истинного состояния функции равновесия, подтверждаемых не только при физикальном обследовании, но и при инструментальном тестировании вестибулярной и мозжечковой систем, свидетельствующих об отсутствии объективной дисфункции. Часто у пациентов, страдающих фобическим постуральным головокружением, отмечается склонность к навязчивым состояниям, тревожно-депрессивным расстройствам, отмечается акцентуация на своем состоянии.

Критерии постурального фобического головокружения [2, 15, 16]:

- жалобы на головокружение и неустойчивость в положении стоя и во время ходьбы при отсутствии объективных признаков поражения вестибулярного анализатора и нарушения равновесия;
- описание пациентом ощущения головокружения как чувства тумана или пелены перед глазами, нереальности окружающего мира и неустойчивости, выраженного в различной степени. Это состояние может сочетаться с приступообразным страхом падения, ощущением кратковременного покачивания. При этом реальных падений из-за нарушения равновесия не возникает;
- наличие провоцирующих приступы ситуаций (многолюдные места или, наоборот, пустая комната, супермаркеты, вождение автомобиля, пребывание на мосту и др.), которые могут вызвать и другие фобии. Постепенное увеличение числа провоцирующих головокружение ситуаций, сочетающееся с избегающим поведением;
- сочетание приступов головокружения с вегетативными нарушениями: сердцебиением, потливостью, чувством нехватки воздуха. В ряде случаев приступы головокружения и неустойчивости могут сопровождаться ощущением тревоги. Нередко приступы головокружения в сочетании с тревогой или без тревоги могут чередоваться у одного пациента;
- наличие данных анамнеза, указывающих на перенесенный эпизод острого вестибулярного нарушения (вестибулярного нейронита, ДППГ) или психотравмирующую ситуацию [2, 15];
- уменьшение выраженности головокружения под действием малых доз алкоголя или во время занятий спортом;
- возникновение фобического постурального головокружения у пациентов с завышенным уровнем притязаний, склонных к навязчивым состояниям и предъявляющих к себе повышенные требования. Сочетание ощущения головокружения и неустойчивости с депрессивным состоянием, искаженным восприятием действительности и неправильной оценкой окружающего пространства.

Однако при истинной постуральной фобической неустойчивости и вестибулярной панике пациенты могут ощущать подобие вращательного головокружения, при этом результаты инструментального тестирования не выявляют вестибулярной дисфункции [8–10].

Диагностические критерии постуральной фобической неустойчивости [11]:

1. Головокружение несистемного характера, возникающее в положении стоя или при ходьбе. При этом неврологическое обследование, в том числе проба Ромберга, тандемная ходьба, стояние на одной ноге, не выявляет отклонений от нормы.
2. Постоянное, то усиливающееся, то ослабевающее, чувство неустойчивости или кратковременные (несколько секунд или минут) ощущения расстройства координации.
3. Приступы головокружения могут возникать самопроизвольно, но чаще развиваются в определенной ситуации (на мосту, на лестнице, в пустой комнате или на улице, в магазине, в толпе, в ресторане или на концерте). Характерна склонность к быстрому закреплению негативных ассоциаций и стремление избежать провоцирующие обстоятельства.
4. Тревога и вегетативные расстройства развиваются во время и после головокружения, причем приступы с тревогой и без нее могут чередоваться.
5. Склонность к навязчивым состояниям, легкая депрессия.
6. Начало заболевания обычно совпадает со стрессом, тяжелым заболеванием или органическим заболеванием вестибулярной системы.

В качестве патогенеза постуральной фобической неустойчивости рассматривают несоответствие (рассогласование) афферентных импульсов от вестибулярной, зрительной и соматосенсорной систем с ожидаемыми афферентными сигналами, созданными на основании прошлого опыта [2, 9].

Диагностические признаки вестибулярной паники [2, 19]:

1. Внезапное, иногда неожиданное появление четырех и более симптомов:
   - вегетативных (сердечно-сосудистых, дыхательных, вазомоторных и др.);
   - отоневрологических (вестибулярных, функционально-неврологических);
   - эмоционально-аффективных (паника, страх, агрессия и др.);
   - диссоциативных (дереализация, деперсонализация).
2. Ожидание и повторение этих эпизодов.
3. Постоянное беспокойство по поводу последствий приступов.
4. Изменения поведения в связи с приступами паники.

По данным разных авторов, от 50% до 100% пациентов с паническими атаками сообщают об имеющемся головокружении во время приступа [13, 14]. В тех же случаях, когда пациенты настаивают на вращательном характере головокружения при паническом расстройстве, следует прибегнуть к дополнительному тестированию. Так, в диагностических критериях DSM-IV [12] признак «ощуще-

ние головокружения» включен в 13 ключевых симптомов, определяющих структуру панической атаки (7DSM-IY).

Для исключения органического поражения вестибулярного анализатора и системы поддержания равновесия необходимо тщательное неврологическое и вестибулярное обследование, включающее оценку ходьбы, пробу Ромберга, шаговые тесты Унтербергера и Фукуда, пробу Хальмаги, позиционные тесты Дикса–Холлпайка и Мак Клюра–Пагнини, толчковые пробы. Необходимо, кроме того, исключить ортостатическую гипотензию. Обязательным является проведение отоневрологического обследования с использованием современного вестибулометрического оборудования, включающего ряд тестов: калорические, вращательные, оптокинетический, тест саккад и плавного слежения, выявление скрытого нистагма.

Современным вариантом оценки статокинетической функции являются стабилография и постурография. При постуральном фобическом головокружении фиксируются увеличение длины статокинезиограммы при нормальной площади стабилограммы, что может отражать гиперактивность голеностопной стратегии поддержания равновесия, которая, вероятно, обусловлена тревогой и излишним стремлением контролировать равновесие. При усложнении задания (закрывание глаз, дополнительная когнитивная нагрузка, усложненная проба Ромберга) результаты стабилографии у пациентов с постуральным фобическим головокружением находятся в границах нормальных значений [16]. Данные стабилографии также указывают на преобладание у пациентов с постуральным фобическим головокружением проприоцептивного контроля при поддержании равновесия по сравнению со здоровыми испытуемыми [2, 16]. Оптокинетические тесты, а также визуомоторная стимуляция в виде вращения обстановки вокруг пациента свидетельствуют о нормальной реакции системы постурального контроля при фобическом постуральном головокружении, проекция центра давления не выходит за пределы допустимых значений, т.е. не возникает угрозы падения пациента [1, 2].

Для успешного лечения таких пациентов необходимо взаимодействие отоневролога, невролога, психиатра, психотерапевта. Важно объяснить пациенту механизм заболевания и необходимость его активного участия в процессе лечения.

Нелекарственными способами коррекции психогенного головокружения являются различные психотерапевтические методики [17], в результате чего пациент должен сознательно стремиться преодолеть страх перед головокружением, путем целенаправленного посещения мест, которые провоцируют [2, 3, 6, 7]. Хороший эффект отмечается при сочетании медикаментозных, психотерапевтических методик и вестибулярной реабилитации [2, 3, 17, 19, 20]. Подбор упражнений и программы вестибулярной реабилитации индивидуален и должен учитывать особенности пациента и проявления головокружения [21, 22].

Клиническое течение, тяжесть симптоматики, длительность расстройства и представленность соматических симптомов определяют выбор лечения и прогноз:

1. Только в случае коротко существующего расстройства (не более трех месяцев), преобладания явно выраженных симптомов тревоги можно ограничиться монотерапией антидепрессантами. Прогноз в этом случае благоприятный. При исчезновении тревоги исчезает и головокружение. Как правило, эти расстройства попадают в группу расстройств адаптации или реакций на стресс.
2. Если тревога плохо описывается пациентом (алекситимия), плохо понимается, присутствует много соматических симптомов, которые пациент не может связать с тревогой, расстройство длительно, присутствует история многочисленных обследований у разных специалистов, то необходимо лечение не только антидепрессантами, но и антипсихотиками (нейролептиками). В этих случаях достигается медикаментозная ремиссия, а после отмены психотропных препаратов часть симптоматики возвращается. Эти расстройства попадают в группу соматоформных расстройств.
3. Если головокружение является соматическим симптомом при депрессивном расстройстве, лечение и прогноз зависят от течения собственно депрессивного расстройства.

Наиболее типичные ситуации можно разделить на насколько групп.

Депрессивный эпизод (F32)

Депрессивный эпизод (F32) с такими общими диагностическими критериями, как [24]:

A. Сниженное настроение.
B. Утрата интересов и удовольствий.
C. Снижение способности концентрации внимания.
D. Мрачный взгляд на вещи.
E. Нарушения сна и аппетита.

Соматические симптомы у таких пациентов включают головокружение, ощущения неустойчивости при ходьбе, стойкое повышение или колебания артериального давления, головные боли, боли в спине, боли в области сердца, боли в области живота.

Лечение предполагает применение трициклических антидепрессантов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина) и атипичных нейролептиков в средних дозах [25, 26].

Клинический пример 1

Пациентка А., 1949 г. р. Направлена отоневрологом с диагнозом «болезнь Меньера, постуральное фобическое расстройство».

Предъявляет жалобы на головокружения (преимущественно в ночное время), часто сопровождающиеся тошнотой и рвотой, нарушения сна.

Первый приступ головокружения появился в 2013 г. и сопровождался снижением слуха, тошнотой и рвотой, установлен диагноз «болезнь Меньера», по поводу чего в 2014 г. пациентка была прооперирована, однако полного улучшения состояния не наступило. Пациентка консультирована психиатром, установлен диагноз «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы F43.3».

Рекомендовано: дулоксетин 60 мг/сут, кветиапин 50 мг на ночь.

В течение месяца после начала приема дулоксетина приступы прекратились, но через три месяца головокружение стало вновь иногда появляться. С мая 2016 г. принимает кломипрамин 50 мг/сут и кветиапин 50 мг на ночь. Жалоб на настоящее время нет.

Генерализованное тревожное расстройство F41.1 [24]

Основными критериями данного расстройства являются:

A. Постоянная, стойкая тревога, которая не ограничивается каким-либо объектом, тревога является «нефиксированной».
B. Симптомы вариабельны, определяются как «напряжение», дрожь, потливость, головокружение, нервозность, суетливость, невозможность расслабиться, головные боли напряжения, тахипноэ, сухость во рту, эпигастральный дискомфорт).
C. Страхи, направленные в будущее (страх заболеть, страх за жизнь родных, предчувствие чего-то неопределенно страшного).
D. Симптомы связаны с хроническим средовым стрессом.

Клинический пример 2

Пациентка В., 1978 г. р., предъявляет жалобы на головокружение, приступы тревоги, похожие на панические атаки (трудно дышать, страх смерти, потливость) до 7 раз в день, постоянную плаксивость, ухудшение состояния в утренние часы. Состояние возникло остро в 2015 г. после внезапного ухода мужа. Из-за постоянного головокружение не может водить машину, не может сосредоточиться.

Направлена к психиатру отоневрологом и неврологом после исключения органического и функционального поражения вестибулярной системы и центральной нервной системы. Установлен диагноз «расстройство адаптации, тревожно-депрессивная реакция F43.22». Назначено лечение дулоксетином 60 мг/сут. В течение месяца головокружения пропали, равно как и другие симптомы.

Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы F45.3 [24]

Критерием включения являлись:

A. Повторяющееся возникновение физических симптомов, которые не связаны с соматической патологией.
B. Настороженное отношение пациента к попыткам объяснить симптомы психологическими причинами.
C. Схожесть симптомов с симптомами соматических заболеваний, хотя пациенты не конкретизируют, какое именно заболевание у них имеется.
D. Симптомы отражают признаки вегетативного возбуждения.
E. Обилие неспецифических симптомов (чувство распирания, легкости, тяжести).

Клинический пример 3

Пациент С., 1982 г. р., предъявляет жалобы на постоянные головокружения, эпизодические подъемы артериального давления, периодически возникающую плаксивость, постоянно сниженное настроение с ухудшением в вечерние часы, тревожность, головные боли, боли в спине, боли в области сердца, ощущение, что болен тяжелым соматическим недугом.

Заболевание началось в сентябре 2015 г. с подъемов артериального давления. Многократно обследовался у разных специалистов, соматической патологии выявлено не было. Поражения вестибулярной системы и центральной нервной системы не выявлено.

Психиатром поставлен диагноз «умеренный депрессивный эпизод с соматическими симптомами F32.11». Проведено лечение кломипрамином 75 мг/сут и кветиапином 50 мг на ночь. Через три недели после начала лечения головокружения прекратились. В настоящее время считает себя полностью здоровым.

Расстройство адаптации F43.2 [24]

Обязательными критериями являются:

A. Наличие острого или хронического стресса, повлекшего за собой изменение социального статуса.
B. Индивидуальная предрасположенность.
C. Наличие симптомов депрессивного и тревожного спектра.
D. Ощущение невозможности справиться с ситуацией (туннельное видение).
E. Связь между расстройством и стрессовым фактором.

Клинический пример 4

Пациентка Р., 1986 г. р., предъявляет жалобы на головокружения, ощущения покачивания при ходьбе, раздражительность, плаксивость, нарушения сна (1–2 часа не может заснуть) в течение длительного времени.

С 2014 г. наблюдается и с хорошим функциональным эффектом получает лечение у отоневролога по поводу болезни Меньера.

Психиатром поставлен диагноз «генерализованное тревожное расстройство F41.1». Были назначены дулоксетин 60 мг/сут, кветиапин 75 мг/сут. В настоящее время головокружения не отмечает. ■

Литература

1. *Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М.* Головокружение / Пер. с англ. М.: Практика, 2009.
2. *Brandt T., Dieterich M.* Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer; 2004. 208 p.
3. *Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А.* Головокружение диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки: учебное пособие. М.: МИА, 2011. 190 с.
4. *Bronstein A.M., Gresty M.A., Luxon L.M.* et al. Phobic postural vertigo. Neurology. 1997, Nov; 49 (5): 1480–1481.
5. *Парфенов В.А.* Диагноз и лечение при головокружении // Лечение забол. нерв. сист. 2009. № 1. С. 3–8.
6. *Strupp M., Glasauer S., Karch C.* et al. The most common form of dizziness in middle age: phobic postural vertigo // Nervenarzt. 2003, Oct; 74 (10): 911.
7. *Staab J.P.* Chronic subjective dizziness // Continuum (Minneap Minn). 2012, Oct; 18, 5.
8. *Дюкова Г.М., Адилова С.М., Замерград М.В.* Особенности клинических проявлений панических расстройств // Медицинский совет. 2014, № 10.
9. *Brandt T.* Vertigo. Its Multisensory Syndromes. London: Springer, 2000. 503 p.
10. *Pollak L., Klein C., Stryjer R., Kushnir M., Teitler J., Flechter S.* Phobic postural vertigo: a new proposed entity // Isr Med Assoc J. 2003, Oct; 5 (10): 720–723.
11. *Brandt T.* Phobic postural vertigo // Neurology. 1996, 46: 1515–1519.
12. *Huppert D., Strupp M., Rettinger N., Hecht J., Brandt T.* Phobic postural vertigo. A long-term follow-up (5 to 15 years) of 106 patients // J Neurol. 2005, 252: 564–569.
13. *Staab J.* Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety // Laringoscope. 2003. V. 113, № 10. P. 1714–1716.
14. *Szirmai A., Kisely M., Nagy G., Nedeczky Z., Szabados E.M., Tóth A.* Panic disorder in otoneurological experience // International Tinnitus Journal. 2005. 11, 1: 77–80.
15. *Huppert D., Kunihiro T., Brandt T.* Phobic postural vertigo (154 patients) its association with vestibular disorders // J Audio Med. 1995; 4: 97–103.
16. *Querner V., Krafczyk S., Dieterich M., Brandt T.* Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance // Neurosci Lett. 2000, May 5; 285 (1): 21–24.
17. *Fumiyuki Goto, Kimiko Nakai, Takanobu Kunihiro, Kaoru Ogawa.* Phobic postural vertigo treated with autogenic training: a case report // Cases Journal. 2008, 1: 189. DOI: 10.1186/1757–1626–1-189.
18. *Ruckenstein M.J., Staab J.P.* Chronic subjective dizziness // Otolaryngol Clin North Am. 2009, Feb; 42 (1): 71–77.
19. *Staab J.P., Ruckenstein M.J.* Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 200.
20. *Романова М.В., Исакова Е.В., Котов С.В.* Комплексное лечение пациентов с постуральным фобическим головокружением // Альманах клинической медицины. 2013. № 28.
21. *Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В.* Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. М.: ИПЦ «Маска». 2015. 128 с.
22. *Tjernstro F., Zur O., Jahn K.* Current concepts and future approaches to vestibular rehabilitation // J Neurol. 2016. 263 (Suppl 1): S65–S70. DOI: 10.1007/s00415–015–7914–1.
23. *Амелин А.В.* Головокружение в практике врача-терапевта (клинико-эпидемиологическое исследование) // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 2.
24. *Антоненко Л.М.* Психогенное головокружение // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (2): 50–54.
25. *Чуркин А.А., Мартюшов А.Н.* Практическое руководство по применению МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Издательство ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского, 2004 140 с.
26. *Zatonski T., Temporale H., Holanowska J., Krecicki T.* Current Views on Treatment of Vertigo and Dizziness // J Med Diagn Meth. 2014, 3: 150.
27. *Мосолов С.Н.* Клиническое применение современных антидепрессантов. Практическое руководство. СПб: Медицинское информационное агентство, 1995. 568 с.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	14.02–01.03	0,5 мес
Диагностика и терапия аллергических заболеваний и иммунодефицитных состояний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.03–04.05	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии, Москва	Терапевты	27.02–10.04	1,5 мес
Психиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва	Психиатры	01.03–26.04	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	15.05–09.06	1 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	13.02–24.03	1,5 мес
Неврология	РНИМУ, кафедра неврологии ФДПО, Москва	Неврологи	06.03–03.04	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	06.03–03.04	1 мес
Педиатрия	РНИМУ, кафедра педиатрии и школьной медицины ФДПО, Москва	Педиатры	20.02–05.04	1,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Детские неврологи	11.01–07.02	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	03.03–31.03	1 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторирования ЭКГ и АД)	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты	22.03–18.04	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	27.02–27.03	1 мес

Не забудь выписать любимый журнал

Мобильная версия

App Store

Google play

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

Medical Journal
Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ

Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковкие реквизиты)
Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 02
(наименование платежа)

Кассир

_____
_____
_____
(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.
Итого _____руб._____коп. «_____»_____20_____г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика_____

Форма № ПД-4

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковкие реквизиты)
Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 0
(наименование платежа)

Квитанция
Кассир

_____
_____
_____
(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.
Итого _____руб._____коп. «_____»_____20_____г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен
Подпись плательщика_____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2017 г.

16+

Реклама

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Лечение заболеваний печени и желче-выводящих путей

Субстанция ICE (Италия)
Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА

Информация предназначается для медицинских и фармацевтических работников

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09. Соответствует требованиям GMP

GMP

obl pharm