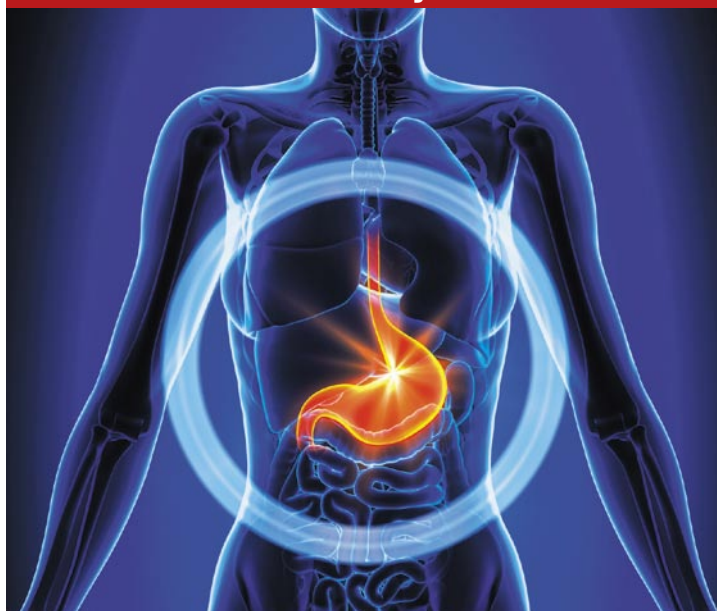


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 8 2017

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь • Экзокринная недостаточность поджелудочной железы • Язвенный колит • Психосоматические факторы в формировании заболеваний органов пищеварения • Недостаточность питания у пациентов с ДСТ • Побочные эффекты эрадикационной терапии *НР*
- Саркопения
- Синдром портальной гипертензии на фоне цирроза печени • Билиарный статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Страничка педиатра

- Бактериальные лизаты

Актуальная тема

- Беспигментная меланома • Пиогенная гранулема • Варианты терапии больных розацеа • Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана и синдром фолликулярной окклюзии
- Нейроциркуляторная дистония

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

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/



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 банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 09

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

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 банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 09

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 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

Medical Journal Лечащий Врач

№8 август 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна 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»

Адрес редакции и издателя:

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.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 25.08.2017 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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. 406

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 читатели!

К вечной проблеме «взаимопроникновения» психических и соматических факторов в процессе развития болезней обращается профессор из г. Кемерово Екатерина Юрьевна Плотникова в своей статье «Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения». В статье рассмотрены не только психосоматические расстройства, которые являются причиной жалоб у 36–71% больных, но и изложены изменения, сделанные экспертами Римского IV консенсуса от 22 мая 2016 года. Один из разделов, представленных в Римских критериях IV, «Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств» раскрывает влияние генетических факторов и окружающей среды, психоневрологические нарушения и изменения физиологии ЖКТ.

Известно, что стресс является триггером в развитии и обострении висцеральных болевых расстройств. Поэтому вполне закономерно, что для качественного лечения необходима совместная работа гастроэнтерологов и психологов.

Я желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Август 2017, № 8

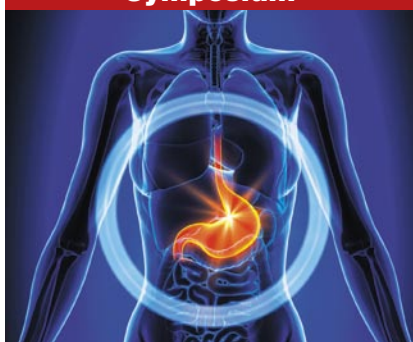
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts. 5

Инновационные технологии в современной консервативной
терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/
В. А. Ахмедов. 6

Innovative technologies in modern conservative therapy of patients
with gastroesophageal reflux disease/ V. A. Akhmedov 6

Клинико-фармакологические особенности
ферментозаместительной терапии при экзокринной
недостаточности поджелудочной железы/ И. Н. Григорьева 11

Clinical and pharmacological features of enzyme replacement therapy
in exocrine pancreatic insufficiency/ I. N. Grigorieva. 11

Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой
кишки у больных с язвенным колитом/ О. Е. Давыдова,
П. С. Андреев, С. Е. Каторкин, А. В. Лямин, А. А. Горюнов,
И. В. Киселева. 18

Microbiological study of biopsies of the colon wall in patients
with ulcerative colitis/ O. E. Davydova, P. S. Andreev, S. E. Katorkin,
A. V. Lyamin, A. A. Goryunov, I. V. Kiseleva 18

Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний
органов пищеварения/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева,
Я. В. Москвина. 22

Role of psychosomatic factors in formation of gastrointestinal diseases/
E. Yu. Plotnikova, T. Yu. Gracheva, Ya. V. Moskvina 22

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией
соединительной ткани: иммунологические основы и ожидаемые
риски/ Ю. С. Цикунова, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, Е. В. Надей. . . . 28

Nutritional insufficiency in patients with connective tissue dysplasia:
immunological basis and anticipated risks/ Yu. S. Tsikunova,
E. A. Lyalyukova, G. I. Nechaeva, E. V. Nadei 28

Кардиоваскулярные, ренальные и нейропсихические побочные
эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*/
А. И. Дядык, Т. Е. Куглер. 32



Cardiovascular, renal and neuropsychic adverse effects associated with <i>Helicobacter pylori</i> eradication/ A. I. Dyadyk, T. E. Kugler	32
Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения/ И. Е. Хорошилов.	36
Sarcopenia in patients: diagnosis possibilities and therapy perspective/ I. E. Khoroshilov	36
Под стекло	41
Under the glass	41
Тактика ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени (по материалам консенсуса Baveno VI, 2015 г.)/ Е. А. Лялюкова	42
Strategy of conducting patients with portal hypertension syndrome against the background of cirrhosis (according to materials of Baveno VI consensus, 2015)/ E. A. Lyalyukova	42
Билиарный статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С/ Е. Ю. Плотникова, М. С. Карягина, М. А. Шамрай, Е. Н. Баранова	47
Biliary state of patients with chronic hepatitis B and C/ E. Yu. Plotnikova, M. S. Karyagina, M. A. Shamray, E. N. Baranova.	47
Бактериальные лизаты (ОМ-85) у детей: старые и новые возможности применения/ Н. Г. Колосова	53
Bacterial lysates (OM-85) in children: old and new opportunities for application/ N. G. Kolosova	53
Беспигментная меланома/ Н. П. Малишевская, А. В. Соколова	57
Amelanotic melanoma/ N. P. Malishevskaya, A. V. Sokolova	57
Пиогенная гранулема как междисциплинарная проблема/ Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, Е. А. Васильева, И. Н. Лакомова, Р. Р. Кельдасова	61
Pyogenic granuloma as an interdisciplinary problem/ E. N. Efanova, Yu. E. Rusak, E. A. Vasilieva, I. N. Lakomova, R. R. Keldasova.	61
Клинико-диагностические аспекты и варианты терапии больных розацеа/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова.	64
Clinical and diagnostic aspects and treatment options of patients with rosacea/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova.	64
Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана и синдром фолликулярной окклюзии/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, Т. А. Сысоева	69
Abscessed disruptive folliculitis and Hoffman's perifolliculitis and follicular occlusion syndrome/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova, T. A. Sysoeva	69
Нейроциркуляторная дистония/ А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, Т. В. Дубова	74
Neurocirculatory dystonia/ A. P. Vasilev, N. N. Streltsova, T. V. Dubova	74
Последипломное образование	80
Postgraduate education	80

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, академик РАН, 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

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

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. Калинин/ 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. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Всемирный день борьбы с гепатитом

28 июля Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит Всемирный день борьбы с гепатитом (World Hepatitis Day) с целью повышения информированности и знаний о проблеме вирусного гепатита. Эта работа проводится с 2008 г. в рамках глобальной стратегии по ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здравоохранения.

Но проблема вирусных гепатитов в мире по-прежнему остается острой. В «Глобальном докладе ВОЗ о гепатите 2017 г.» (WHO Global hepatitis report, 2017) отмечается, что предположительно 325 млн человек в мире живут с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Вирусные гепатиты вызывают острую и хроническую болезнь печени, ежегодно унося жизни почти 1,5 млн людей. Большая часть этих случаев связана с гепатитами В и С (по данным ВОЗ).

По данным Роспотребнадзора за январь-июнь 2017 г. по сравнению с аналогичным периодом 2016 г. в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости острым вирусным гепатитом А — в 2 раза и острым вирусным гепатитом Е — на 44,1%. Заболеваемость острым гепатитом А возросла в 2 раза и составила 3,7 на 100 тыс. населения против 1,9 в январе-июне 2016 г. Высокие уровни заболеваемости отмечены в Пензенской области (9,1 на 100 тыс. населения), Удмуртской Республике (8,3), Иркутской (7,5), Ивановской областях (7,4), Пермском крае (6,9), Новосибирской (6,8), Калужской (6,5), Костромской областях (6,0), г. Санкт-Петербург (6,0), Калининградской (5,9), Самарской (5,8) областях.

Что касается гепатита С, основной проблемой здесь является вопрос диагностики. По словам заведующей кафедры инфекционных заболеваний РМАПО Н.Беляевой, почти у 75% людей заболевание протекает бессимптомно, человек даже не знает, что он болен. Снижается аппетит и возможна слабость, то есть типичных симптомов гепатита не существует. И сегодня, по данным ВОЗ, о своей болезни знает лишь каждый двадцатый инфицированный. Выявить заболевание можно только с помощью проведения диагностических исследований.

В 2017 г. тема Всемирного дня борьбы с гепатитом — «Элиминировать гепатит». ВОЗ разработана «Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», которая направлена на обеспечение тестирования 90% и лечения 80% людей с HBV и HCV к 2030 г.

Член ОП Екатерина Курбангалеева взяла на контроль историю мальчика с редким заболеванием

По сведениям Минздрава России, которые опубликованы в СМИ, количество пациентов с редкими заболеваниями в нашей стране составляет около 16 тысяч человек. Но, по экспертным оценкам, их количество приближается к двум миллионам человек.

Годовой курс многих препаратов стоит 10–12 млн руб. на одного пациента. Подчас объем лекарственного обеспечения нескольких десятков так называемых орфаников сопоставим с объемом лекарственного обеспечения нескольких тысяч других категорий больных, например, онкобольных. В некоторых регионах, например, в Чувашии, дефицит лекарственного обеспечения доходит до 50%.

У четырехлетнего Вадима из Чувашии наследственная тирозинемия — генетическое заболевание, требующее постоянного лечения. Однако необходимых лекарств ребенок не получает.

Ситуацию взяла на контроль член ОП РФ Е. Курбангалеева. Она отметила, что по закону региональные власти должны были включить ребенка в регистр орфанных пациентов, провести врачебную комиссию, назначить препарат и обеспечить его закупку. Однако местные медики этого не сделали. Е. Курбангалеева направит обращения главе республики Чувашия Михаилу Игнатьеву, а также министру здравоохранения РФ В. Скворцовой с просьбой разобраться в данной ситуации и как можно скорее обеспечить пациента необходимыми лекарствами. Проблема существует во многих регионах, в частности, член ОП РФ наме-

рена заняться аналогичными историями в Московской, Свердловской и Ярославской областях, Санкт-Петербурге, Республиках Татарстан, Карачаево-Черкессия, Дагестан.

По ее мнению Е. Курбангалеевой, систему финансирования лекарственного обеспечения орфанных больных необходимо менять. В частности, она поддерживает идею спикера Совета Федерации В. Матвиенко, которая на встрече с Президентом РФ В. Путиным предложила со следующего года передать полномочия по закупке лекарственных препаратов для орфаников по программе «24 нозологии» МЗ РФ.

Международный день болезни Гоше: человек, который изменил судьбы тысяч пациентов

28 июля Всемирная организация здравоохранения проводит Международный день болезни Гоше. В июле (26 июля 1854 г.) родился французский врач Филипп Гоше, который впервые описал это заболевание в своей диссертации в 1882 г. В дальнейшем заболевание было названо в его честь. Дата 28 июля имеет большое значение для всех, кто так или иначе столкнулся с данным диагнозом: пациентов, их семей, врачей, а также организаций, оказывающих помощь и поддержку людям с болезнью Гоше.

Болезнь Гоше — тяжелое генетическое заболевание, связанное с нарушением метаболизма в особых структурах клеток — лизосомах. У пациентов с болезнью Гоше отмечают следующие клинические симптомы: увеличение селезенки, печени, спонтанные кровотечения и кровоизлияния, боли в костях, иногда крайне высокой интенсивности, частые переломы костей, слабость, головокружение, снижение трудоспособности, задержку роста у детей. При некоторых типах заболевания поражается нервная система.

По статистике на сегодняшний день распространенность болезни Гоше составляет 1 случай на 40 000 населения. В Российский регистр больных с болезнью Гоше включено 456 человек.

Долгое время лечение болезни Гоше было симптоматическим: больным давали обезболивающие, переливали кровь и даже удаляли селезенку, но это не помогало остановить прогрессирование болезни.

Ситуация начала меняться, когда в 1966 г. исследованиями в области ферментозаместительной терапии занялся доктор Роско Брэди. Несмотря на скептический настрой, связанный с процессом производства препарата и недоверие к новому подходу медицинского сообщества — для производства годовой дозы только для одного больного требовалось более 22000 плацент, первый препарат для ферментозаместительной терапии (аглоцераза) был успешно экстрагирован и введен первому пациенту, принявшему участие в экспериментальной терапии, Брайану Берману. После первой инфузии фермента состояние Брайана стало быстро улучшаться. У него вдвое поднялся уровень гемоглобина, а печень и селезенка уменьшились до нормальных размеров.

Разработка оказалась успешной, и в рекордно короткие сроки препарат прошел клинические испытания и получил разрешение на применение от Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA) в 1991 г.

Препарат с активным действующим веществом аглоцераза стал не только первым для лечения болезни Гоше, но также первым лекарственным средством в ферментозаместительной терапии, что положило начало новой эпохи лечения лизосомных болезней накопления. Это стало настоящей революцией в профессиональном сообществе. Но развитие науки на этом не остановилось. Развитие генно-инженерных технологий позволило синтезировать рекомбинантную форму фермента — имиглюцеразу.

Сейчас, спустя более двадцати лет, работа над усовершенствованием терапии болезни Гоше продолжается. В настоящее время у медицинских специалистов и пациентов есть доступ к препаратам для патогенетической терапии болезни Гоше 1-го и 3-го типа. Прежде всего, это препараты для заместительной ферментной терапии (ФЗТ). Они представляют собой рекомбинантный человеческий фермент глюкоцереброзидазу и вводятся внутривенно один раз в две недели. Препарат и его дозировку определяет лечащий врач.

Инновационные технологии в современной консервативной терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

В. А. Ахмедов, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В обзорной статье представлены современные сведения о возможности консервативной терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Отмечены новые возможности и перспективы терапии с применением инновационного ингибитора протонной помпы декслансопразола.

Ключевые слова: ГЭРБ, инновационные технологии, консервативная терапия, рефлюкс, декслансопразол.

Abstract. The review article presents modern information on the possibility of conservative therapy of patients with gastroesophageal reflux disease. New opportunities and therapeutic perspectives with the use of the innovative proton pump inhibitor dexlansoprazole were noted.

Keywords: GERD, innovative technologies, conservative therapy, reflux, dexlansoprazol.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) одна из самых распространенных нозологий желудочно-кишечного тракта среди пациентов поликлиник во всех странах мира [1]. Систематический обзор исследований в популяции в целом показал, что распространенность ГЭРБ составляет 10–20% в странах Запада и 5% в странах [2] Азии. Течение ГЭРБ сопровождается колоссальными экономическими потерями: годовой объем прямых затрат здравоохранения США на курацию пациентов с ГЭРБ составляет около 9 млрд долл. США [3]. Более того, ГЭРБ приводит к негативному

влиянию на качество жизни пациентов, вызывая снижение показателей как физического, так и психического здоровья пациентов [4]. Исходя из этого особую актуальность приобретает выработка рациональной терапии данной группы пациентов.

Как показали результаты исследований, многие аспекты изменения образа жизни, которые рекомендуются пациентам с ГЭРБ, более основаны на здравом смысле и медицинской практике. Безусловно, уместно рекомендовать пациентам отказ от курения, разумную диету, соответствующее снижение веса лицам с избыточным весом и ожирением, а также отказ от избыточного потребления алкоголя для всех пациентов. Это правомочно как для пациентов с ГЭРБ, так и для любых других лиц. Доказательства

того, что эти ограничения окажут существенное воздействие на течение ГЭРБ, не столь убедительны [5]. Они должны быть, прежде всего, предложены в рамках рутинной пропаганды здорового образа жизни независимо от исходного диагноза у пациента. Исходя из этого именно медикаментозная терапия в настоящее время занимает ключевую роль в курации пациентов с ГЭРБ.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются наиболее широко назначаемым классом препаратов для лечения пациентов с ГЭРБ, так как на сегодняшний день это наиболее эффективные средства [6].

К последнему поколению ИПП, созданному по инновационной технологии, относится декслансопразол (Дексилант), который является

R-правовращающим изомером лансопризола и в котором применяется технология двойного высвобождения за счет двух типов покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, растворяющихся при различных значениях pH [7]. Препарат содержит два типа гранул, которые различаются составом оболочки. Первый тип гранул (25% дозы препарата) высвобождается в начальных отделах тонкой кишки при pH = 5,5 и начинает действовать в течение 1–2 часов, а второй тип гранул (75% дозы препарата) высвобождается в более дистальных отделах тонкой кишки при pH = 6,75, то есть через 4–5 часов [8]. Благодаря этому достигается два пика концентрации в сыворотке крови. Первый пик — через 1–2 часа, второй — через 4–5 часов. Это помогает блокировать максимальное количество протонных помп в течение дня [8].

Декслансопризол — инновационный ингибитор протонной помпы впервые появился на рынке США для терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в 2009 г. [9]. По сравнению с обычными ИПП, декслансопризол имеет лучшую биодоступ-

ность и метаболизм и как следствие более эффективно ингибирует протонные помпы в слизистой оболочке желудка [10]. В то время как обычные ИПП рекомендуется принимать за 30–60 минут до завтрака, декслансопризол с длительной продолжительностью действия дает возможность осуществлять более гибкий график дозирования [11]. Эффективность декслансопризола независимо от приема пищи была продемонстрирована в исследовании, в котором приняло участие 48 здоровых добровольцев, которые принимали декслансопризол в четырех условиях: на голодный желудок, за 30 или за 5 минут до еды или через 30 минут после приема пищи. По результатам исследования было отмечено, что среди сравниваемых групп не было обнаружено существенных различий в показателях максимальной терапевтической концентрации или 24-часового внутрижелудочного pH, что указывает на то, что сроки приема препарата до, во время или после еды не влияют на эффективность подавления кислоты [12]. Безусловно, это повышает приверженность пациентов к лече-

нию, так как он может без излишнего дискомфорта длительно — до 6 месяцев принимать Дексилант.

Декслансопризол можно также назначать в любое время суток, о чем свидетельствуют результаты исследования, в котором препарат принимался за 30 минут до завтрака, обеда, ужина или вечером. Внутрижелудочный pH > 4 для каждой группы составлял 71%, 74%, 70% и 64% соответственно, с единственным статистически значимым различием между группами принимающих препарат до завтрака и вечером. Также было отмечено небольшое повышение pH — 0,2 между группами, принимающими препарат до обеда и завтрака. В то время как полученные результаты были статистически значимы, эти различия, по-видимому, никак не могут влиять на положительные клинические исходы приема препарата [12].

Увеличенная продолжительность подавления кислоты при однократном суточном приеме декслансопризола может потенциально заменить дозирование других ИПП дважды в день. Результаты исследования паци-



ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ



Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать третьей Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **9 по 11 октября 2017 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями с **6 по 8 октября 2017 года** будет проведена 104 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для
переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31,
«ГАСТРО»

Телефоны +7 926 213-25-52

E-mail. fin.fin@ru.net,
rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

Реклама 16+

ентов с хорошо контролируемыми симптомами неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), достигнутыми на терапии ИПП дважды в день, которые были переведены на разовый прием декслансопразола 30 мг утром и прием плацебо вечером, показали, что у 88% пациентов сохранялся стойкий контроль за симптомами заболевания и, как следствие, поддерживались хорошие показатели качества жизни пациентов. Снижение дозы до однократного приема также привело к снижению расходов на покупку медикаментов. Следовательно, дозирование декслансопразола один раз в день может теоретически улучшать соблюдение приверженности пациентов к лечению и ограничивать потенциальные побочные эффекты, связанные с хроническим использованием ИПП в высоких дозах, включая переломы костей и синдром избыточного бактериального роста [13].

Оценка эффективности декслансопразола в лечении пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом проводилась в двух идентичных, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых 4092 пациента с эрозивным эзофагитом были рандомизированы на принимающих 30 мг лансопразола, декслансопразола 60 мг или декслансопразола 90 мг в день. При оценке результатов было отмечено, что полное заживление эрозий через 8 недель было обнаружено у 92–93% в группе, принимавшей декслансопразол 60 мг, 93–95% в группе, принимавшей 90 мг, и 86–92% в группе, находившейся на лечении лансопразолом. Хотя это различие не было статистически значимым, оно показало, что декслансопразол по своей эффективности не уступает лансопразолу. Более детальный анализ подгруппы пациентов с тяжелым течением эрозивного эзофагита класса С и Д по Лос-Анжелеской классификации рефлюкс-эзофагита показал, что декслансопразол 90 мг превосходил лансопразол с 7–8-процентным уровнем заживления. Также в данном исследовании не было обнаружено существенной разницы между тремя группами по контролю как за дневными симптомами заболевания, так и ночными проявлениями изжоги [14]. В аналогичном исследовании, в котором пациенты оценивались в зависимости от индекса массы тела, было отмечено, что назначение декслансопразола 60 мг

сопровождалось полным исцелением эрозивного эзофагита по сравнению с группой, принимающей лансопразол, у лиц с индексом массы тела > 30 кг/м² [15].

Декслансопразол также показал эффективность в поддержании ремиссии у пациентов после заживления эрозивного эзофагита. В течение 6-месячного наблюдения за 4092 вышеуказанными пациентами, у которых эрозивный рефлюкс-эзофагит был успешно излечен, они были рандомизированы на три группы: принимавших плацебо или декслансопразол 30 или 60 мг. При оценке результатов было отмечено, что ремиссия поддерживалась у 27,2% из группы плацебо, 74,9% группы, принимавшей декслансопразол 30 мг, и 82,5% в группе декслансопразол 60 мг. Хотя обе дозы декслансопразола превосходили по эффективности группу плацебо, разница между ними не была статистически значимой. Вместе с тем при оценке пациентов с тяжелой формой рефлюкс-эзофагита В и С было установлено, что назначение дозы 60 мг было более эффективно с поддержанием заживления у 85% по сравнению с 63% для дозировки 30 мг [16].

В последние годы особый интерес из всех ингибиторов протонной помпы стали представлять препараты, являющиеся моноизомерами [16]. Многие молекулы существуют в двух формах, при этом они являются зеркальным отражением друг друга, подобие правой и левой перчатки. Такие молекулы носят название оптических изомеров или энантиомеров. При своей внешней одинаковости лишь только одна из форм преобладает в терапевтическом действии, активно подходу к различным рецепторам клеток, что позволяет достичь улучшения фармакокинетического профиля лекарственного препарата, повысить его эффективность и безопасность. Большинство применяемых в настоящее время ингибиторов протонной помпы представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих моноизомеров (50/50 S- и R-энантиомеров). Первым ИПП, созданным как моноизомер, был S-энантиомер омепразола — эзомепразол. В проведенном сравнительном исследовании двух имеющихся в настоящее время изомеров ИПП М. Kukulka с соавт. показали, что декслансопразол в дозе 60 мг обеспечивал

статистически значимо лучший контроль показателя pH на протяжении 24 часов в сравнении с эзомепразолом в дозе 40 мг/сут [17]. При этом средним уровнем внутрижелудочного pH для декслансопразола составил 4,3, а для эзомепразола — 3,7 ($p < 0,001$) [17].

Назначение декслансопразола также показало эффективность у пациентов с НЭРБ. В одномесечном исследовании R. Fass и соавт., проведенном на 76 пациентах с симптомами заболевания не реже 4 дней в неделю, декслансопразол превосходил плацебо по числу бессимптомных 24-часовых периодов. Кроме того, средняя тяжесть симптомов изжоги была ниже у пациентов, которые получали декслансопразол, по сравнению с плацебо. Для всех полученных результатов эффективности статистической разницы между назначением декслансопразола в дозе 30 и 60 мг получено не было [18].

Назначение декслансопразола также превосходило группу плацебо при купировании ночных проявлений ГЭРБ [18]. Кроме того, в проведенном 4-недельном исследовании у 305 пациентов с умеренной до очень выраженной ночной изжогой и нарушением сна декслансопразол 30 мг, в сравнении с плацебо, значительно приводил к увеличению процента ночей без ночных симптомов ГЭРБ с 35,7% до 73,1%, а также к улучшению качества сна [19].

Проведенное исследование показало, что назначение декслансопразола приводило к значительному улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, в том числе качества сна и производительности труда [19]. Помимо прироста показателей качества жизни в сравнении с плацебо, назначение декслансопразола также приводит к повышению качества жизни по сравнению с другими ИПП. В проведенном исследовании пациенты с контролируемым течением ГЭРБ на фоне приема ИПП два раза в день были переведены на декслансопразол, при этом симптомы заболевания продолжали хорошо контролироваться, а у пациентов выявлялось статистически значимое увеличение показателей качества жизни [13].

Декслансопразол имеет низкий процент побочных эффектов. Наиболее распространенным побочным эффектом является инфекция верхних дыхательных путей у 13–14% пациентов, испытывающих такие симптомы.

ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ— ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ ГЭРБ¹⁻⁴


ДЕКСИЛАНТ®
декслансопразол



- Контроль симптомов до 24 часов³
- Одна капсула в сутки²
- Не зависит от приёма пищи²



Информация для специалистов здравоохранения. Подробнее о применении и противопоказаниях читайте в инструкции.

1. Vakilij M et al. Curr Med Res Opin 2009;25:627-38;

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.2014;

3. Wittbrodt ET, Baum C, Peura DA. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:117-28;

4. Номера патентов: 6,664,276 – 15 December 2020; 6,939,971 – 15 December 2020;

Торговое название: Дексилант®. **Активное действующее вещество:** декслансопразол. **Лекарственная форма и дозировка:** капсулы с модифицированным высвобождением 30 мг, 60 мг. **Показания к применению:** лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести; поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги; симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ. **Способ применения и дозы:** внутрь, капсулу принимают целиком вне зависимости от приема пищи. Также можно капсулу открыть, высыпать из нее гранулы в столовую ложку и смешать их с яблочным пюре; затем немедленно, не разжевывая, проглотить. **Лечение эрозивного эзофагита любой степени тяжести.** Рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 8 недель. **Поддерживающая терапия после лечения эрозивного эзофагита и облегчение проявлений изжоги.** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Пациентам с эрозивным эзофагитом средней и тяжелой степени рекомендованной дозой является 60 мг 1 раз в сутки. В проведенных исследованиях курс лечения составлял до 6 месяцев. **Симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ГЭРБ (т.е. НЭРБ – неэрозивная рефлюксная болезнь).** Рекомендованной дозой является 30 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – 4 недели. **Полная информация по способу применения и дозам представлена в инструкции по медицинскому применению. Противопоказания к применению:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, совместное применение с ингибиторами протонного насоса (атазанавир, нефлимавир), возраст до 18 лет, беременность, период лактации. Препарат содержит сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозно-изомальтазной недостаточностью. **Побочное действие:** наиболее частыми нежелательными побочными реакциями являются диарея, метеоризм, боли в животе, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** перед началом лечения декслансопразолом следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку препарат может маскировать симптомы и отсрочить правильную постановку диагноза. **Перечень всех особых указаний представлен в инструкции по медицинскому применению. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламного модуля: август, 2017



000 «Такеда Фармасьютикалс»
119048, г. Москва,
ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Тел.: +7 (495) 933 55 11;
факс: +7 (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Инфекции верхних дыхательных путей чаще встречаются у пациентов с более высокими дозами декслансопразола и у пациентов с предрасполагающими сезонными аллергиями [20, 21]. Другие возможные побочные эффекты включают боль в животе, диарею, головную боль, тошноту, вздутие живота, метеоризм и запор [20]. В одном исследовании было отмечено, что возникновение побочных эффектов приводит к прекращению приема лекарств лишь в 0,7% случаев [20]. Даже при дозах до 300 мг декслансопразол не оказывал никакого влияния на интервал QT или QTc [22].

Заключение

ГЭРБ является наиболее распространенным заболеванием верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Хотя ИПП в настоящее время являются наиболее эффективным методом лечения ГЭРБ и его осложнений, значительное число пациентов, особенно с НЭРБ, имеют рефрактерные симптомы при однократном дозировании. Длительная терапия ИПП также связана с рядом нежелательных явлений, включая снижение абсорбции магния, витамина B₁₂ и железа, инфекции, вызванные бактериальной пролиферацией. Инновационный препарат декслансопразол (Дексилант®) был разработан для преодоления фармакодинамических и фармакокинетических ограничений, присущих другим ИПП. Благодаря инновационной технологии (применяется технология двойного высвобождения за счет двух типов покрытых кишечнорастворимой оболочкой гранул, растворяющихся при различных значениях pH [7], препарат содержит 2 типа гранул, которые различаются составом оболочки), продлевающей биодоступность препарата, декслансопразол может дозироваться без учета времени приема пищи или времени суток, улучшать контроль за ночными симптомами ГЭРБ и может допускать одноразовое дозирование даже при тяжелом течении ГЭРБ. Препарат имеет отличный профиль безопасности с минимальными взаимодействиями с другими лекарственными средствами, включая клопидогрел. В настоящее время препарат одобрен для лечения и поддержания ремиссии у пациентов с эрозивным эзофагитом, при этом у пациентов с эрозивным эзофагитом назначают Дексилант® 60 мг, 1 раз в день в течение

8 недель терапии, а также для облегчения симптомов неэрозивной рефлюксной болезни, когда препарат назначают по 30 мг, 1 раз в день в течение 4 недель. ■

Литература

1. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P. et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 900–920.
2. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 710–717.
3. Shaheen N. J., Hansen R. A., Morgan D. R. et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 2128–2138.
4. Becher A., El-Serag H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 34. P. 618–627.
5. Kaltenbach T., Crockett S., Gerson L. B. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach // *Arch Intern Med.* 2006. Vol. 166. P. 965–971.
6. Fass R., Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2017. Vol. 10. P. 243–251.
7. Kukulka M., Nudurupati S., Perez M. C. Bioavailability of a dexlansoprazole delayed-release orally disintegrating tablet: effects of food and mode of administration // *Clin Exp Gastroenterol.* 2017. Vol. 10. P. 47–56.
8. Kukulka M., Nudurupati S., Perez M. C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an orally disintegrating tablet formulation of dexlansoprazole // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2016. Vol. 9 (6). P. 759–769.
9. Skrzydło-Radomańska B., Radwan P. Dexlansoprazole — a new-generation proton pump inhibitor // *Prz Gastroenterol.* 2015. Vol. 10 (4). P. 191–196.
10. Kukulka M., Nudurupati S., Perez M. C. Bioavailability, safety, and pharmacodynamics of delayed-release dexlansoprazole administered as two 30 mg orally disintegrating tablets or one 60 mg capsule // *Therap Adv Gastroenterol.* 2016. Vol. 9 (6). P. 770–780.
11. Frye J. W., Peura D. A. Managing gastroesophageal reflux disease — comparative efficacy and outcomes of dexlansoprazole MR // *Ther Clin Risk Manag.* 2015. Vol. 11. P. 1649–1656.
12. Lee R. D., Vakily M., Mulford D. et al. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel dual delayed release formulation of a proton pump inhibitor —

evidence for dosing flexibility // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 29 (8). P. 824–833.

13. Fass R., Inadomi J., Han C. et al. Maintenance of heartburn relief after step-down from twice-daily proton pump inhibitor to once-daily dexlansoprazole modified release // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10 (3). P. 247–263.
14. Sharma P., Shaheen N. J., Perez M. C. et al. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation — results from two randomized controlled studies // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 29 (7). P. 731–741.
15. Peura D. A., Pilmer B., Hunt B. et al. The effects of increasing body mass index on heartburn severity, frequency and response to treatment with dexlansoprazole or lansoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37 (8). P. 810–818.
16. Metz D. C., Howden C. W., Perez M. C. et al. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29 (7). P. 742–754.
17. Kukulka M., Eisenberg C. et al. Comparator pH study to evaluate the single-dose pharmacodynamics of dual delayed-release dexlansoprazole 60 mg and delayed release esomeprazole 40 mg // *Clin Exp Gastroenterol.* 2011. Vol. 4. P. 213–220.
18. Fass R., Chey W. D., Zakko S. F. et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 29 (12). P. 1261–1272.
19. Fass R., Johnson D. A., Orr W. C. et al. The effect of dexlansoprazole MR on nocturnal heartburn and GERD-related sleep disturbances in patients with symptomatic GERD // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106 (3). P. 421–431.
20. Dabholkar A. H., Han C., Paris M. M. et al. The 12-month safety profile of dexlansoprazole, a proton pump inhibitor with a dual delayed release formulation, in patients with gastroesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011. Vol. 33 (3). P. 366–377.
21. Peura D. A., Metz D. C., Dabholkar A. H. et al. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: global clinical trial experience // *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. Vol. 30 (10). P. 1010–1021.
22. Vakily M., Wu J., Atkinson S. N. Lack of electrocardiographic effect of dexlansoprazole MR, a novel modified-release formulation of the proton pump inhibitor dexlansoprazole, in healthy participants // *J Clin Pharmacol.* 2009. Vol. 49 (12). P. 1447–1455.

Клинико-фармакологические особенности ферментозаместительной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы

И. Н. Григорьева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИТПМ, Новосибирск

Резюме. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы диктует необходимость адекватной ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Современная технология производства препарата панкреатических ферментов путем контролируемого высвобождения активного вещества в кишечнике, за счет кислотоустойчивого энтеросолюбивого безопасного полимерного покрытия, посредством равномерного перемешивания с пищей и увеличения площади поверхности по отношению к массе за счет высокой степени фрагментации создает условия для оптимальной концентрации ферментов и пролонгирует их действие в кишечнике, это, в свою очередь, ведет к увеличению эффективности ФЗТ.

Ключевые слова: экзокринная недостаточность поджелудочной железы, причины, генетическая предрасположенность, ферментозаместительная терапия, инновационный панкреатин.

Abstract. Exocrine pancreatic insufficiency dictates the need for adequate pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). Modern technology production of pancreatic enzymes, by controlled release of active substances in the intestine, due to acid-resistant, safely enteric coating polymer; by equable mixing with food and increase the surface area relative to the weight of the high degree of fragmentation create optimal conditions for enzyme concentrations and prolong their action in the intestine, which in turn leads to increased efficiency in the PERT.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency, causes, genetic predisposition, pancreatic enzyme replacement therapy, innovative pancreatin.

Поджелудочная железа (ПЖ) является наиболее активным метаболическим органом не только в гастроинтестинальной эндокринной системе, но и в целом у человека [1, 2]. ПЖ содержит экзокринную (обеспечивает переваривание белков, жиров, углеводов) и эндокринную структуры (регулирует углеводный обмен через секрецию инсулина и глюкагона, продуцирует соматостатин, гастрин и другие регуляторные пептиды). ПЖ взрослого человека за 1 сутки выделяет 1,5–2,5 л секрета (скорость выделения секрета натошак 0,2–0,3 мл/мин) [3]. Выделяемый дуктальными клетками ПЖ бикарбонат нейтрализует поступающую из желудка соляную кислоту и создает оптимальную щелочную среду для работы ферментов. При кис-

лом pH (3,0–3,5) зимогены ПЖ стабильны — они ни аутоактивируются, ни аутодеградируют [4]. При росте pH начинается их аутоактивация с максимумом при pH 5,0–6,0. При слабощелочном — оптимальном — pH аутодеградация ферментов минимальна и не преципитируют желчные соли, что происходит с желчью в кислой среде, и тогда нарушается эмульгирование жира, который становится менее доступным для расщепления липазой [5].

ПЖ имеет большой запас мощности. Согласно данным Е. Р. DiMagno (1973), более чем 90% функции ПЖ должно быть утеряно до проявления стеатореи [6]. Углеводы и белки перевариваются частично с помощью ферментов в слюне (амилазы), желудочном соке (пепсина) и слизистой оболочке тонкой кишки (пептидазы, сахарадазы). Дигестия жира зависит преимущественно от панкреатической липазы, колипазы и фосфолипаз [3].

Основные эффекты секрета ПЖ.

Прямые эффекты: нейтрализация кислого содержимого желудка и трансформация желудочного пищеварения в тонкокишечное; ферментная деполимеризация нутриентов; регуляторная роль ферментов ПЖ, их зимогенов и пептидов. Эффекты, опосредованные через дигестию нутриентов: мембранный гидролиз нутриентов и всасывание их продуктов; стимуляция холекинеза; влияние на скорость транзита желудочного и тонкокишечного содержимого; формирование и поддержка кишечного эубиоза; выброс кишечных регуляторных пептидов [7].

Ациноциты — секретирующие и белковосинтетические клетки с мерокриновым типом экстрюзии секрета через апикальную мембрану составляют 75–90% объема ПЖ. Скорость синтеза белка в ПЖ является наибольшей в организме, поскольку 6–12 г/сут только ферментов поступает в 12-перстную кишку из ПЖ [7]. Протеомный анализ

белков нормального сока ПЖ выявил 285 белков, контролирующих многие биологические процессы [8]. В частности, иммунитет и детоксикацию (например, глутатион-S-трансфераза, компонент 3 комплемента и т. д.), метаболизм (панкреатические амилазы $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, липаза, колипаза, фосфолипаза A2, эластазы 2A, 3A, 3B, химотрипсин C, химотрипсиноген B1, карбоксипептидазы A1 и A2, B1, Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1 (SPINK1), Trypsin 1 (PRSS1), Trypsin 2 (PRSS2) и т. д.), нормальный состав сыворотки крови (гемоглобин, фибриногены α , β , γ , трансферрин и т. д.), нуклеиновые кислоты (гистоновые кластеры 1, 2, базонуклин 2, рибонуклеаза, факторы транскрипции 3, 15 и т. д.), белки-рецепторы, обеспечивающие сигнальную трансдукцию (адренергический $\alpha 2B$ -рецептор и т. д.), сигнальные молекулы (дериваты, регенерирующие островки ПЖ 1 $\alpha 1$, β , 3 α и т. д.), структурные протеины (актины $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , скелетных и гладких мышц, тропомиозин 4, коллаген и т. д.), белки с множественными или еще неизвестными функциями (открытая считывающая рамка 58 для хромосомы X, белок сходства семейных последовательностей 129, белок, осуществляющий взаимодействие с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО), гомолог переднего градиента 2 — Anterior Gradient 2 Homolog (AGR-2) и т. д.). Приведенный список белков далеко не полный, но и эти примеры весьма впечатляют: не только привычные ферменты, но и рецепторы, сигнальные молекулы, считывающая рамка для хромосомы X. Отчасти, возможно, из-за большого числа протеинов в соке ПЖ с еще неустановленной функцией и невозможностью клинически оценить и скорректировать функцию таких уже идентифицированных протеинов, как Pancreatic Lipase-Related Protein 1 и 2, Bile-Salt-Stimulated Lipase и т. д., у каждого конкретного больного с экзокринной недостаточностью ПЖ (ЭНПЖ), в современной панкреатологии пока не достигнуто оптимального эффекта ферментозаместительной терапии (ФЗТ).

Частота острого панкреатита (ОП) варьирует от 4,8 до 24,2 случая на 100 000 населения, по данным из Англии, Дании и США; смертность у больных ОП достигает 10% [2, 9]. Данных по частоте и заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) значительно меньше. В США

и Европе заболеваемость ХП составляет от 2 до 23 случаев на 100 000 населения [10]. В Испании заболеваемость ХП — 4,66 случая на 105 жителей/год [11]. И все же заболеваемость ХП во всем мире недостаточно изучена [12, 13], поскольку существуют трудности в достижении обобщенного консенсуса по классификации и критериям диагностики ХП, особенно ранней, что ведет к «недодиагностике» ХП. Большие возможности в установлении диагноза на ранней стадии заболеваний открывает современная генетика [14]. В панкреатологии первые генетические исследования появились еще в 1952 г.: M. W. Comfort с соавт. впервые описали наследственный панкреатит (НП) [15]. Но только в 1996 г. D. C. Whitcomb и соавт. выделили первую мутацию в гене *PRSS1*, ответственную за НП [16]. Экспериментальная трансгенная модель НП была создана только в 2006 г. [17]. Затем оказалось, что мутация N34S гена *SPINK1* вносит свой вклад в развитие не только НП, но и идиопатического, алкогольного и тропического ХП [18, 19]. Позже было доказано, что в 50% случаев у больных идиопатическим и у больных тропическим ХП обнаружены мутации генов *SPINK1* и/или *CFTR* [20]. В XXI веке с повышенным риском рака ПЖ связывают нарушения экспрессии и мутации уже более сотни генов [21].

Весьма перспективным направлением в современной медицине является изучение полиморфизма микроРНК, в том числе и в диагностике патологии ПЖ. Mir-146 а — это короткая некодирующая РНК, участвующая в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов (Gene ID: 406938). Доказана связь полиморфизма Mir-146 а rs2910164 с генетической предрасположенностью к ХП [22]. Современные методы визуализации по данным метаанализа (2017) имеют сопоставимую достаточно высокую точность в начальной диагностике изменений структуры ПЖ при ХП, но не ее функции [23]. Подробный анализ диагностики патологии ПЖ представлен в широкодоступных обзорах и гайдлайнах [9, 24, 25].

Ключевое дигестивное назначение экзосекреции ПЖ — это подготовка дуоденального химуса для гидролиза нутриентов в тонкой кишке [7]. Поэтому в условиях ЭНПЖ закономерно перестраиваются пищеварительные и неп пищеварительные функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

в первую очередь с целью компенсации мальдигестии и мальабсорбции.

ЭНПЖ — это состояние дисфункции ПЖ, сопровождающееся дефицитом ферментов для переваривания нутриентов (мальдигестия) и, как следствие, нарушением их всасывания (мальабсорбция). Первичная ЭНПЖ, обусловленная уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ, например, при ОП, ХП, раке ПЖ [26] и т. д. Вторичная ЭНПЖ обусловлена нарушением активации ферментов ПЖ в кишечнике вследствие снижения продукции холецистокинина (ХЦК), секретина и энтерокиназы — при целиакии, язвенном колите и др. В дополнение к органическим причинам ЭНПЖ существуют и функциональные причины: к ним относится асинхрония в моторике желудка и кишечника после еды [27]. Химус поступает в 12-перстную кишку слишком рано или нарушается транзит химуса в 12-перстной кишке — все это приводит к слишком малому выбросу ХЦК и секретина. Эта панкреатическая постпрандиальная диссинхрония объясняет функциональную дигестивную недостаточность [27].

Мальабсорбция представляет собой один из наиболее важных поздних признаков ХП вследствие тяжелой ЭНПЖ [28]. Как правило, стеаторея является наиболее выраженной и заявляет о себе за несколько лет до проявления мальабсорбции других нутриентов, поскольку нарушение синтеза и секреции липазы происходит быстрее, внутрипросветное «выживание» липазы короче, чем у протеаз, из-за протеолиза под действием химотрипсина и в меньшей степени трипсина, а также недостаток панкреатической липазы лишь минимально компенсируется непанкреатическими механизмами (за счет желудочной липазы). Эффекты недостаточности липазы отмечаются в различных аспектах: снижения массы тела, нарушения всасывания жиров, эссенциальных жирных кислот, жирорастворимых витаминов: А, D, Е и К; микроэлементов магния и кальция, что может проявляться остеопорозом, нарушениями свертывания крови; также снижаются уровни ХС ЛВП, аполипопротеина-А1, липопротеина (а) в сыворотке крови, что может послужить причиной учащения сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХП [29].

Пациенты страдают не только от дефицита нутриентов, но и от повы-

шенного поступления питательных веществ в дистальные отделы кишечника, что вызывает симптомы глубокого повреждения секреторной и моторной функций верхних отделов ЖКТ. Адекватная абсорбция нутриентов требует присутствия в дуоденальном просвете достаточной ферментативной активности одновременно с пищей. Тем не менее необходимы дальнейшие разработки для оптимизации лечения ЭНПЖ, поскольку, несмотря на проведение длительной стандартной ФЗТ, у большинства пациентов с ХП липидное пищеварение невозможно полностью привести в норму [30]: например, по данным E. C. Sikkens с соавт. (2012), в Дании 70% больных ХП продолжали жаловаться на стеаторею, несмотря на ФЗТ [31]. Снижение буферизации желудочной кислоты из-за низкой секреции бикарбонатов ПЖ при ХП замедляет высвобождение ферментов из препаратов с кишечнорастворимой оболочкой и, таким образом, препятствует пищеварению. По мнению J. Mössner (2011), это может быть одним из объяснений, почему даже при высокодозной ФЗТ стеаторея зачастую не может быть полностью купирована [27]. Это же касается и невозможности прогнозирования нормализации не только стеатореи, но и нутритивного статуса у пациентов с ХП (индекса массы тела, уровней ретинол-связанного протеина, преальбумина и трансферрина в сыворотке крови) на фоне ФЗТ [29].

Альтернативными источниками более стабильной к внешним условиям липазы могут служить создание биоинженеринговой желудочной липазы человека, внедрение в геном больных ХП гена человеческой панкреатической липазы, а также фунгальные и бактериальные липазы [32]. Наиболее важными липазопродуцирующими бактериями являлись представители видов *Bacillus*, *Pseudomonas* и *Burkholderia* [33]. Gopinath с соавт. [34] выявили грибки в качестве потенциальных кандидатов, выделяющих фермент липазу: несколько видов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Fusarium oxysporum* и др. Однако ни спустя 8 лет в работе этих же авторов [35], ни в других исследованиях ни бактериальные, ни фунгальные липазы (наиболее перспективной была *gizolipase*) не были зарегистрированы в качестве медицинских препаратов, хотя они полезны во многих отраслях промышленности, таких как пищевая, кожевенная и др. [27, 36].

Перед назначением панкреатических ферментных препаратов необходимо доказать ЭНПЖ [27]. Поскольку чувствительность и специфичность косвенных тестов оценки функции ПЖ являются очень низкими, особенно в случае легкой недостаточности ПЖ, решение о проведении ФЗТ производится эмпирически, когда:

- доказано наличие заболевания, которое может привести к ЭНПЖ (ХП, дефект органа после панкреонекроза, рак ПЖ, муковисцидоз, функциональная недостаточность ПЖ);
 - у пациента присутствуют метеоризм, диарея, стеаторея, потеря веса [27].
- Факторы, по мнению J.-M. Lohr (2007), определяющие эффективность ФЗТ [3]: «факторы пациента» — внутрижелудочный и внутридуоденальный pH, способность глотать/жевать, пассаж/желудочно-кишечная моторика, наличие отклонений от нормальной анатомии; «факторы лекарственного средства (ЛС)» — содержание ферментов (единиц липазы), размер ферментного препарата (пеллет), (микро)инкапсулирование, кислотоустойчивое покрытие, кислотная стабильность [3]. К «факторам пациента» можно добавить низкий комплаенс (неправильный прием ферментного препарата: до или после еды, снижение кратности приема, самовольное уменьшение дозировки).

Два основных фактора, влияющих на биодоступность перорально вводимых ЛС: количество абсорбированного ЛС и печеночный метаболизм. Следовательно, любой фактор, влияющий на ЖКТ, может изменить абсорбцию ЛС, в частности, внутрижелудочный pH, регионарный кровоток, площадь поверхности слизистой оболочки и моторику ЖКТ [37]. ЭНПЖ приводит к вторичной мальдигестии. В дополнение к вышеупомянутым изменениям внутриполостного pH (1) и моторики ЖКТ (2), существует еще две причины ЭНПЖ, а значит, и мальдигестии — избыточный бактериальный рост (3) и нарушения секреции ПЖ (4) [38].

1. Способность препарата проникать через мембраны определяется pH среды и кислотной константой диссоциации (pKa). Поэтому снижение внутрипросветного pH может не только привести к инактивации перорально вводимых экзогенных ферментов, но и повлиять на всасывание препарата. Низкое значение внутриполостного pH увеличивает фекальные потери желчных кислот,

что также приводит к мальдигестии [39].

2. Двигательные расстройства (моторная дисфункция желудка и 12-перстной кишки; быстрый транзит кишечного содержимого) обнаружены у больных ХП, и это может повлиять на эффективность лечения [38]. Опорожнение желудка может быть ускорено из-за диареи [39] или уменьшено, например, при приеме опиатов в качестве анальгетиков при болевой форме ХП. Поскольку большинство ЛС всасываются через тонкую кишку, замедленное опорожнение желудка продлевает время пиковой концентрации и задержки начала действия ферментного препарата в 12-перстной кишке при пероральном введении [38]. С другой стороны, ускоренное опорожнение желудка будет производить противоположный эффект. Нарушение дуоденальной моторики приводит к дисфункции сфинктера Одди, тогда формируется асинхронное поступление желчи, сока ПЖ и пищи в тонкую кишку [40], а в условиях неритмичного или недостаточного поступления желчи в тонкую кишку ускоряется инактивация трипсина и химотрипсина, вероятно, за счет ингибирования их аутодигестии *in vivo* [41]. Вместе взятые различные двигательные расстройства ЖКТ являются лимитирующим фактором в скорости абсорбции ЛС, если не применить лекарственную форму с длительным равномерным высвобождением, компенсирующим нарушенную фармакокинетику ферментного препарата.

3. Один из возможных механизмов связи между мальдигестией и кишечными нарушениями относится к избыточному бактериальному росту (ИБР) в тонкой кишке. Отсутствие координации между двигательной активностью и пиком секреторной активности ЖКТ может привести к снижению эффективности контролирующих интегрирующих функций и тем самым способствовать ИБР, что часто наблюдается у больных с ХП [42]. ИБР может либо способствовать диарее, либо создавать условия для персистенции диареи [39]. Кроме того, ИБР может привести к появлению мальабсорбции желчных кислот и изменению кишечной проницаемости [39]. ИБР может повредить нормальную кишечную среду и привести к атрофии слизистой оболочки со струк-

турными аномалиями, которые могут уменьшить всасывание ЛС [38].

4. У больных с ЭНПЖ снижена секреция бикарбонатов, что приводит не только к «кислой» инактивации перорально вводимых экзогенных ферментов, но и нарушает фармакокинетические и фармакодинамические параметры других ЛС [37].

Изменение образа жизни также может привести к улучшению абсорбции ЛС [43, 44]. Частое питание приносит пользу для моторики желудка, а также всего ЖКТ и тем самым улучшает всасывание ЛС [38]. Снижение потребления пищевых веществ является важным фактором при ХП: прием пищи ведет, например, к изменениям pH, ускорению опорожнения желудка, увеличению секреции желчи, увеличению моторики, кровотока в ЖКТ и в печени. Большинство из этих процессов уже страдают от панкреатита, и поэтому эти изменения влияют на биодоступность и взаимодействия ЛС. Поэтому снижение потребления пищи само по себе приведет к ухудшению физиологических процессов в ЖКТ [38].

ФЗТ может как усилить, так и затруднить всасывание ЛС в различных аспектах, и это следует учитывать в фармакотерапии клинических симптомов [38]. Например, при ЭНПЖ резко нарушается всасывание гема слизистой оболочки 12-перстной кишки, поэтому ФЗТ улучшает всасывание гема [45]. И другой пример: поскольку прием неомидина приводит к снижению секреции трипсина (но не химотрипсина) [46], во время такого курса требуется ФЗТ.

Данных о фармакокинетике, в частности, об абсорбции ЛС у больных ХП, недостаточно: в одних работах доказано отсутствие изменения фармакокинетического профиля ЛС при ХП [47], в других — значимое повышение вариабельности фармакокинетических параметров ЛС у больных ХП [48]. Обнаружены межиндивидуальные различия и некоторые факторы, влияющие на фармакокинетический профиль препаратов у пациентов с ХП.

Секреция сока ПЖ резко усиливается через 2–3 мин после приема пищи и продолжается 6–14 часов [49]. Существуют три фазы секреции сока ПЖ: мозговая (10–15% общего объема сока и до 25% ферментов), желудочная (10% объема сока и 10–15% ферментов) и кишечная (70–80% объема

сока) [49]. J. R. Malagelada с соавт. еще в 1979 г. показали, что физиологический дигестивный ответ (постпрандиальные секреторные и моторные функции желудка, ПЖ и желчевыводящих путей) существенно отличаются после приема твердой и жидкой (гомогенизированной) пищи [50]. Твердая пища вызывала более сильную раннюю желудочную секреторную реакцию (кислота, пепсин и объем), чем более жидкая гомогенизированная пища. Твердая пища покидала желудок с меньшей скоростью, чем гомогенизированная. Это, в свою очередь, приводило к пролонгированию панкреатического и билиарного ответа до тех пор, пока пища не была доставлена в 12-перстную кишку [50]. Учитывая физиологические особенности секреции ПЖ, представляется целесообразным наличие равномерного пролонгированного действия у ферментных препаратов, что сможет обеспечить оптимальную продолжительность функционирования ферментов в кишечнике у больных с ЭНПЖ. Кроме того, применение ЛС пролонгированного действия обеспечивает возможность снижения частоты проявления побочных эффектов (в том числе за счет устранения раздражающего действия ЛС на ЖКТ).

Еще 30 лет назад ученые настаивали на индивидуализации пероральной терапии ферментами ПЖ при ХП [51]. Необходимость в разработке новых лекарственных форм зачастую обусловлена характеристиками активного вещества. Особенно актуальна она для препаратов, имеющих пептидную структуру (ферменты, гормоны). Современным требованиям к пищеварительным ферментным средствам удовлетворяет Пангрол®. При производстве препарата Пангрол® применяется инновационная запатентованная технология Eurand Minitabs® Technology. Контролируемое высвобождение твердых пероральных лекарственных форм позволяет вводить ЛС более комфортно, одновременно обеспечивая устойчивый темп выброса ЛС. Пероральные контролируемые системы доставки лекарственных средств (КСДЛС), рынок которых охватывает более половины общего рынка средств доставки ЛС, созданы на основе нековалентного взаимодействия «лекарство–полимер» [52]. Все возрастающие требования к КСДЛС приводят к реализации аналитических методик по выбору полимера, передовых технологий в операциях нанесе-

ния полимерных пленочных покрытий и систем непрерывного покрытия активных фармацевтических ингредиентов [53]. (Мет)акрилатные сополимеры из-за их различных функциональных возможностей — электрического характера этих сополимеров и их pH-зависимой растворимости — позволяют достигнуть различных профилей замедленного высвобождения твердой формы. Сочетание этих (мет)акрилатных полимеров приводит к созданию таких новых и модифицированных образцов, как «multi-unit»-системы и матрикс-таблетки [54].

Полимеры Eudragit®, используемые для формирования защитной оболочки мини-таблеток, представляют собой анионные и катионные производные сложных эфиров акриловой и (мет)акриловой кислот [55]. Полимер Eudragit® нетоксичен, химически инертен и полностью выводится из организма естественным путем [55]. Соплимеры (мет)акриловой кислоты гарантируют защиту активного компонента от неблагоприятного воздействия жидкостей, облегчают прием препарата, а также маскируют его негативные органолептические свойства. Различные химические типы сополимеров (мет)акриловой кислоты позволяют изменять место высвобождения активного вещества. Так, использование сополимеров типа Е приводит к высвобождению активного вещества в желудке, а L и S — в кишечнике: Eudragit® L растворяется при pH > 6 и используется для энтеросолюбильного покрытия [55]. Профили растворения ЛС, полученного из исследуемых таблеток, показывают, что можно манипулировать высвобождением ЛС путем изменения соотношения Eudragit® L100/Eudragit® S100 в комбинации с учетом диапазона показателей pH от 6,0 до 7,0, в котором растворимы отдельные полимеры. Таким образом, состав покрытия, состоящий из комбинации двух полимеров, может преодолеть проблему межиндивидуальной изменчивости pH в верхних отделах ЖКТ. Применение нерастворимых сополимеров Eudragit® позволяет создать таблетки с модифицированным высвобождением, которое не будет зависеть от pH среды до целевого места действия [56]. Помимо использования в виде оболочек, Eudragit® может применяться и в качестве матрицы для создания так называемых ретардных лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего веще-

ства в организме, тем самым продлевая его терапевтический эффект.

Основные свойства инновационной технологии Eurand® Minitabs концерна Eurand International (Италия) сделали возможным таблетирование технологически лабильных веществ, таких как ферментный комплекс ПЖ. При помощи специальной методики Eurand® был разработан пролонгированный препарат панкреатической липазы, который используется при лечении больных с кистозным фиброзом. Применение капсулированных мини-таблеток, покрытых сополимером (мет)акриловой кислоты, обеспечивает оптимальный диапазон фармакологической активности липазы [57].

При производстве Пангрола® именно с помощью Eurand Minitabs® Technology применено несколько инновационных композиционных решений: а) сочетание в одной лекарственной форме двух видов твердых форм — твердая капсула содержит стандартизированное количество мини-таблеток в пересчете на ферментативную активность панкреатина; б) желатиновая капсула препарата быстро растворяется в желудке, высвобождая мини-таблетки; в) каждая из мини-таблеток устойчива к действию кислой среды желудка — и растворение оболочек мини-таблеток, и активация ферментов происходят только в кишечнике; г) одинаковый размер мини-таблеток обеспечивает равномерность перемешивания с пищей и пассаж с химусом в 12-перстную кишку, высокая степень фрагментации (маленький размер мини-таблеток — 2 × 2 мм) благодаря увеличению площади поверхности по отношению к массе также влияет на скорость растворения препарата и, следовательно, на биодоступность; д) мини-таблетки покрыты функциональной мембраной, что обеспечивает максимально полное (≥ 95%) постепенное высвобождение ферментов из мини-таблеток, равномерное распределение ферментов и их оптимальной концентрации пролонгирует их действие в кишечнике [58]. Степень увеличения площади поверхности, полученная с помощью мини-таблеток, делает высвобождение ферментов ПЖ более эффективным. Увеличение площади поверхности также позволяет повысить адсорбцию молекул раствора (желудочного или кишечного секрета), в котором находится лекарственная форма [57].

Пангрол® 10000 и Пангрол® 25000 выпускаются в форме капсул, содержащих мини-таблетки. Пангрол® представлен двумя формами: 10000 (липаза 10000 ЕД, амилаза 9000 ЕД, протеазы 500 ЕД) и 25000 (липаза 25000 ЕД, амилаза 22500 ЕД, протеазы 1250 ЕД). Это позволяет адаптировать дозу препарата к количеству принимаемой пищи и, в конечном счете, повысить приверженность лечению. Мини-таблетки имеют одинаковый размер — 2 × 2 мм, каждая из них содержит ~ 500 ЕД липазы. В зарубежных исследованиях при сравнении эффективности препаратов Пангрол® 10000 и Креон® 10000 была отмечена более высокая активность липазы мини-таблеток Пангрол® 10000: уже через 30 мин при росте рН с 5,0 до 6,0 мини-микросферы препарата Креон® 10000 продемонстрировали 62% высвобождения по липазе из возможных 100% с постепенным снижением концентрации в течение 1 часа до 60%, мини-таблетки Пангрол® 10000 — практически 100% высвобождение с сохранением данного уровня в течение часа без снижения, а через 3,75 ч активность липазы мини-таблеток сохранялась на уровне 73% [59]. Наличие функциональной мембраны обеспечивает более полное и равномерное выделение ферментов, при этом высвобождение максимальной дозы липазы выше, чем в других микроинкапсулированных препаратах [60], что обеспечивает максимальное приближение фармакокинетики и фармакодинамики Пангрола® к физиологическим условиям секреции ПЖ. По данным R. Bohm с соавт. через 30 минут инкубации при рН = 6,0 из препаратов Креон, Панцитрат и Пангрол® высвобождалось 61,2%, 77,1% и 95,6% липазы соответственно [61]. Сравнение динамики прохождения меченых мини-микросфер (1,2 мм) и мини-таблеток (2 мм) из желудка в 12-перстную кишку совместно с пищей показало, что разница между ними в части гастроинтестинального транзита отсутствует — обе формы эвакуируются одновременно с пищей [62, 63]. J. Mössner и соавт. (2011) доказали, что с точки зрения улучшения переваривания жиров мини-микросферы в кишечнорастворимой оболочке (90% диаметром < 1,25 мм) эквивалентны мини-пеллетам (70% диаметром > 1,25 мм до 2,0 мм) [27].

Согласно рекомендациям S3-Консенсуса по ХП (Германия, 2015) в качестве ФЗТ следует назначать панкреа-

тин в кишечнорастворимой оболочке (мини-таблетки диаметром 2 мм или микросферы диаметром < 2 мм), 1–2 раза по 25000–40000 МЕ во время основной еды, 1 раз по 10000 МЕ во время «перекуса». Если стеаторея не улучшается, рекомендовано увеличить дозировку ферментов (удвоить и, если необходимо, утроить) и назначить дополнительную кислотосупрессию ингибитором протонной помпы [25].

Открытое контролируемое рандомизированное перекрестное исследование мини-микросфер и мини-таблеток панкреатина у больных ХП с тяжелой ЭНПЖ показало сходную эффективность используемых препаратов: и в том и в другом случае наблюдали достоверное уменьшение объема фекалий и снижение стеатореи [60]. Содержание жира в фекалиях до лечения составляло 55,1 г/сут. На пятый день лечения мини-таблетками в дозе 25000 ЕД липазы три раза в день оно составило 23,2 г/сут, при использовании мини-микросфер в аналогичной дозе — 22,7 г/сут [64]. В другом исследовании были показаны восстановление уровня сывороточного альбумина и нормализация массы тела у больных после панкреатодуоденальной резекции через 6 месяцев приема мини-таблеток панкреатина [65]. В недавнем исследовании Л. В. Винокуровой с соавт. (2017) Пангрол® уже в течение 2-недельного лечения способствовал уменьшению либо ликвидации диареи как проявлению ЭНПЖ у больных алкогольным ХП [66].

ФЗТ должна быть безопасной — для Пангрола® это было показано S. Wiersbitzky и соавт. еще в 1989 г. [67]. В исследовании эффективности и безопасности применения Пангрола® у 20 больных муковисцидозом в возрасте 18–28 лет получены результаты о значительном уменьшении болевого синдрома в первые дни лечения, нормализации консистенции кала, исчезновении диареи и метеоризма у 80% исследуемых, о хорошей переносимости Пангрола® и высоком профиле его безопасности [68].

ЭНПЖ часто обнаруживается не только при раке ПЖ, целиакии, СПИДе, но и при других заболеваниях ЖКТ, например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и др. [69]. Так, при СРК в одном исследовании по снижению содержания фекальной эластазы-1 менее 100 мкг/г обнаружили ЭНПЖ в 6,1% случаев [70], в другом — в 13,3% [71]. J. S. Leeds с соавт. (2010) показали, что после 12-недельной

ФЗТ 314 пациентов с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) в 1-й подгруппе пациентов с выявленной ЭНПЖ значительно уменьшилась частота стула ($p < 0,001$), улучшилась консистенция стула ($p < 0,001$) и уменьшилась абдоминальная боль ($p = 0,003$), но не во 2-й подгруппе пациентов с СРК-Д без ЭНПЖ [70]. Пациентам с СРК-Д согласно Римским критериям II рекомендована ФЗТ (степень доказательности 2b/3b; GCP) [69]. В последние годы в нескольких исследованиях при лечении больных СРК была доказана высокая эффективность диеты low-FODMAPs (с уменьшенным количеством продуктов, содержащих ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы): улучшение симптомов СРК отмечено у 74% больных [72]. В этой связи вполне резонным нам кажется предположение об эффективности диеты low-FODMAPs и при лечении больных ХП, поскольку у больных ХП отмечена не только ЭНПЖ, но и страдает пищеварение в тонкой кишке, в частности, всасывание именно моносахаридов [73]. Безусловно, нужны серьезные исследования этого вопроса, которые, возможно, позволят разработать «панкреатический» вариант диеты low-FODMAPs.

Согласно учению А. М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере, дефицит экзокреции ПЖ приводит не только к расстройствам дигестивной деятельности антродуоденопанкреатобилиарного комплекса, но и всего ЖКТ в целом, то есть к ускорению транзита содержимого кишечника, нарушению смешивания ферментов с химусом, смещению пищеварительных процессов в дистальные отделы кишечника [74]. В связи с этим целесообразно назначение ферментных препаратов, способствующих нормализации нарушенных процессов пищеварения, улучшающих гидролиз и всасывание пищевых субстратов. Препарат Пангрол®, произведенный по технологии Eurand Minitabs®, является инновационной лекарственной формой, которая обеспечивает максимум фармакотерапевтических преимуществ, поскольку кислотоустойчивое покрытие мини-таблеток предотвращает инактивацию панкреатических ферментов, технология Eurand Minitabs® позволяет достичь равномерной концентрации ферментов в месте применения, мини-таблетки

высвобождают максимальную дозу липазы — все это обеспечивает высокую биодоступность комплекса панкреатина, пролонгированное действие и достойный клинический эффект препарата. ■

Литература

1. *Track N.* The gastrointestinal endocrine system // *Can. Med. Assoc. J.* 1980; 122 (3): 287–292.
2. *Григорьева И. Н.* Острые и хронические панкреатиты. Новосибирск: Изд. «Наука», 2010. 101 с.
3. *Lohr J.-M.* Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: UNI-MED, 2007. 71 p.
4. *Ruthenburger M., Mayerle J., Lerch M. M.* Cell Biology of Pancreatic Proteases // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2006; 35: 313–331.
5. *Григорьева И. Н.* Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика, 2012. 158 с.
6. *DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H.* Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 813–815.
7. *Коротко Г. Ф.* Секрция поджелудочной железы. М.: Триада, 2002. 224 с.
8. *Doyle C., Yancey K., Pitt H.* et al. The Proteome of Normal Pancreatic Juice // *Pancreas.* 2012; 41 (2): 186–194.
9. *Banks P. A., Conwell D. L., Toskes P. P.* The Management of Acute and Chronic Pancreatitis // *Gastroenterol. Hepatol (NY).* 2010; 6 (2 Suppl 3): 1–16.
10. *Weiss F. U.* Pancreatic cancer risk in hereditary pancreatitis // *Front Physiol.* 2014; 5: 70.
11. *Dominguez Muñoz J. E., Lucendo V. A. J., Álvarez C. L. F.* et al. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2016; 108 (7): 411–416.
12. *Spanier B., Bruno M. J., Dijkgraaf M. G.* Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995–2005 // *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (20): 3018–3026.
13. *Majumder S., Chari S. T.* Chronic pancreatitis // *Lancet.* 2016; 387 (10031): 1957–1966.
14. *Григорьева И. Н.* Наследственные панкреатиты // *Клин. персп. гастроэнт., гепатологии.* 2007; 6: 27–30.
15. *Comfort M. W., Steinberg A. G.* Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis // *Gastroenterology.* 1952; 21 (1): 54–63.
16. *Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A.* et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* 1996; 14 (2): 141–145.
17. *Archer H., Jura N., Keller J.* et al. A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122 H trypsinogen // *Gastroenterology.* 2006; 131 (6): 1844–1855.
18. *Teich N., Schulz H. U., Witt H.* et al. N34 S, a pancreatitis associated SPINK1 mutation, is not associated with sporadic pancreatic cancer // *Pancreatol.* 2003; 3 (1): 67–68.
19. *Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Ямлиханова А. Ю.* и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные и генетические аспекты // *Бюллетень СО РАМН.* 2009; № 3: 42–47.
20. *DiMagno M. J., DiMagno E. P.* Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011; 27 (5): 452–459.
21. *Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Тов Н. Л., Суворова Т. С.* Генетические аспекты рака поджелудочной железы // *Эксп. клин. гастроэнт.* 2014; 10: 70–76.
22. *Wang Z., Li D., Jin J.* et al. Association between microRNA polymorphisms and chronic pancreatitis // *Pancreatol.* 2016; 16 (2): 244–248.
23. *Issa Y., Kempeneers M. A., van Santvoort H. C.* et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Radiol.* 2017 Jan 27. [Epub ahead of print].
24. *Lindkvist B.* Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency // *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7258–7266.
25. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C.* et al. S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.* 2015; 53 (12): 1447–1495.
26. *Григорьева И. Н., Ефимова О. В., Суворова Т. С., Тов Н. Л.* Панкреатит, рак поджелудочной железы и ожирение: гипотезы и факты // *Эксп. и клин. гастроэнт.* 2014; 9: 4–10.
27. *Mössner J., Keim V.* Pancreatic enzyme therapy // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011; 108 (34): 578–582.
28. *Layer P., Keller J., Lankisch P. G.* Pancreatic enzyme replacement therapy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2001; 3 (2): 101–108.
29. *Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-García J.* Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *JOP.* 2010; 11 (2): 158–162.
30. *Waljee A., Dimagno M., Wu B.* et al. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // *Alim. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 235–246.
31. *Sikkens E. C., Cahen D. L., van Eijk C.* et al. Patients with exocrine insufficiency due

- to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey // *Pancreatol.* 2012; 12: 71–73.
32. Layer P., Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives // *Pancreas*. 2003; 26 (1): 1–7.
 33. Gupta R., Gupta N., Rath P. Bacterial lipases: an overview of production, purification and biochemical properties // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2004; 64 (6): 763–781.
 34. Gopinath S. C. B., Anbu P., Hilda A. Extracellular enzymatic activity profiles in fungi isolated from oil-rich environments // *Mycoscience*. 2005; 46 (2): 119–126.
 35. Gopinath S. C., Anbu P., Lakshmi Priya T. et al. Strategies to characterize fungal lipases for applications in medicine and dairy industry // *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 154549.
 36. Patnala H. S., Kabilan U., Gopalakrishnan L. Marine Fungal and Bacterial Isolates for Lipase Production: A Comparative Study // *Adv. Food Nutr. Res.* 2016; 78: 71–94.
 37. Bruno M., Haverkort E., Tytgat G. et al. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment // *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 1383–1393.
 38. Olesen A. E., Brokjaer A., Fisher I. W. et al. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (42): 7302–7307.
 39. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation // *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 1673–1676.
 40. Мухина Ю. Г., Римарчук Г. В. Применение ферментных препаратов при экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей // *Вопр. совр. педиатр.* 2004; 3 (3): 70–74.
 41. Green G. M., Nasset E. S. Importance of bile in regulation of intraluminal proteolytic enzyme activities in the rat // *Gastroenterology*. 1980; 79 (4): 695–702.
 42. Pieramico O., Domínguez-Muñoz J. E., Malfertheiner P. Interdigestive cycling in chronic pancreatitis: altered coordination among pancreatic secretion, motility, and hormones // *Gastroenterology*. 1995; 109: 224–230.
 43. Григорьева И. Н., Романова Т. И. Табакокурение как фактор риска развития панкреатита // *Клин. персп. гастроэнт., гепатологии*. 2009; № 1: 30–34.
 44. Григорьева И. Н. Алкогольный панкреатит // *Consilium Medicum*. 2011; 1: 51–55.
 45. Виноградов А. В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Т. 1. М.: Медицина, 1980. 816 с.
 46. Goldberg D. M., Campbell R., Roy A. D. Fate of trypsin and chymotrypsin in the human small intestine // *Gut*. 1969; 10 (6): 477–483.
 47. Olesen A. E., Olofson E., Olesen S. S. et al. The absorption profile of pregabalin in chronic pancreatitis // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 111: 385–390.
 48. De Vries M., Van Rijckevorsel D., Vissers K. et al. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016; 81 (3): 525–537.
 49. Физиология человека / Под ред. Покровского В. М., Коротко Г. Ф. М., 2003. 656 с.
 50. Malagelada J. R., Go V. L., Summerskill W. H. Different gastric, pancreatic, and biliary responses to solid-liquid or homogenized meals // *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24 (2): 101–110.
 51. Andrén-Sandberg A. Theory and practice in the individualization of oral pancreatic enzyme administration for chronic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.* 1989; 5 Suppl: 51–62.
 52. De Robertis S., Bonferoni M. C., Elviri L. et al. Advances in oral controlled drug delivery: the role of drug-polymer and interpolymer non-covalent interactions // *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 12 (3): 441–453.
 53. Felton L. A., Porter S. C. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013; 13 (4): 421–435.
 54. Gallardo D., Skalsky B., Kleibudde P. Controlled release solid dosage forms using combinations of (meth)acrylate copolymers // *Pharm. Dev. Technol.* 2008; 13 (5): 413–423.
 55. Thakral S., Thakral N. K., Majumdar D. K. Eudragit®: a technology evaluation // *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013; 10 (1): 131–149.
 56. Khan M. Z. I., Štedul H. P., Kurjaković N. A pH-Dependent Colon-Targeted Oral Drug Delivery System Using Methacrylic Acid Copolymers. II. Manipulation of Drug Release Using Eudragit® L100 and Eudragit S100 Combinations // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2000; 26 (5): 549–554.
 57. Kolodziejczyk M. K., Zgoda M. M. Eurand Minitabs — the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000) // *Polim. Med.* 2010; 40 (2): 21–28.
 58. <https://www.vidal.ru/encyclopedia/gastroenterologiya/pangrol-fermentnyj-preparat>.
 59. Пахомова И. Г. Хронический панкреатит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения и терапии // *Consilium medicum*. 2014; 1: 24–26.
 60. Цитата из: Масловский Л. В. Дифференцированное применение ферментных препаратов в лечении хронического панкреатита // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2014; 13 (1): 8–14.
 61. Bohm R., Kossowicz J., Muller W. Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Präparaten // *Therapiewoche*. 1995; 33: 3–7.
 62. Meyer J. H., Lake R. Mismatch of duodenal deliveries of dietary fat and pancreatin from enterically coated microspheres // *Pancreas*. 1997; 15 (3): 226–235.
 63. Halm U., Löser C., Löhr M., Mössner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999; 13 (7): 951–957.
 64. Lankisch P., Lembcke B., Kirchhoff S. et al. Therapy of pancreatogenic steatorrhea. Comparison of 2 acid-protected enzyme preparations // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1988; 113 (1): 15–17.
 65. Braga M., Zerbi A., Dal Cin S. et al. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency // *Br. J. Surg.* 1990; 77 (6): 669–672.
 66. Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Дубцова Е. А. и др. Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита // *Лечащий Врач*. 2017; 1: 62–64.
 67. Wiersbitzky S., Ballke E. H., Wolf E. et al. Uric acid serum concentrations in CF-children after pancreatic enzyme supplementation // *Pediatr. Grenzgeb.* 1989; 28 (3): 171–173.
 68. Прихода И. В. Эффективность и безопасность применения Пангрола у больных муковисцидозом // *Физич. воспит. студ. творч. специальности*. 2007; 5: 87–94.
 69. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency // *United European Gastroenterol. J.* 2013; 1 (2): 79–83.
 70. Leeds J. S., Hopper A. D., Sidhu R. et al. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (5): 433–438.
 71. Emmanuel A., Landis D., Peucker M. et al. Faecal biomarker patterns in patients with symptoms of irritable bowel syndrome // *Frontline Gastroenterol.* 2016; 7 (4): 275–282.
 72. Barrett J. S., Gibson P. R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2012; 5 (4): 261–268.
 73. Helman C. A., Barbezat G. O., Bank S. Jejunal monosaccharide, water, and electrolyte transport in patients with chronic pancreatitis // *Gut*. 1978; 19 (1): 46–49.
 74. Гастроэнтерология и гепатология, диагностика и лечение / Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. М., 2007. С. 325–335.

Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом

О. Е. Давыдова¹

П. С. Андреев, кандидат медицинских наук

С. Е. Каторкин, кандидат медицинских наук

А. В. Лямин, кандидат медицинских наук

А. А. Горюнов

И. В. Киселева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара

Резюме. В статье представлены данные о качественном составе микрофлоры, выделенной из биопсийного материала 35 пациентов с язвенным колитом. Зафиксировано значительное видовое разнообразие микрофлоры, требующее точной видовой идентификации и разработки стандартных процедур выделения микроорганизмов из биоптатов у пациентов с язвенным колитом с целью назначения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: язвенный колит, микрофлора, биопсия, антибиотикотерапия.

Abstract. The article presents data on the qualitative composition of microflora isolated from biopsy material of 35 patients with ulcerative colitis. Substantial diversity of microflora was recorded, which requires accurate species identification and development of standard procedures for the allocation of micro-organisms from biopsy specimens in patients with ulcerative colitis to prescribe antibacterial therapy.

Keywords: ulcerative colitis, microflora, biopsy, antibiotic therapy.

Язвенный колит (ЯК) — распространенное заболевание, с наблюдаемой тенденцией к ежегодному увеличению случаев выявления. Преимущественно поражаются лица молодого и трудоспособного возраста [1]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 20–29 и 50–55 лет [2, 3]. При неэффективности консервативной терапии или развитии осложнений заболевания, оперативные вмешательства при ЯК выполняются у 10–20% пациентов, с летальностью 12–50%. Этиология ЯК до сих пор неизвестна [1, 4]. Одним из важных факторов, осложняющих его течение, является микрофлора толстой кишки, которая может влиять на процесс обострения заболевания. При воспалительных заболеваниях кишечника у больных нарушения иммунологическая толерантность к бактериям, населяющим желудочно-кишечный тракт [5, 6]. При развитии ЯК нарушается барьерная функция

Распределение пациентов по возрасту и полу (n = 35)					
Пол	Возраст				
	21–40 лет, абс. (%)	41–50 лет, абс. (%)	51–60 лет, абс. (%)	61–70 лет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Мужчины	13 (37,1)	3 (37,5)	2 (60)	–	18 (51,4)
Женщины	10 (28,5)	5 (62,5)	1 (40)	1 (100)	17 (48,6)
Итого	23 (65,7)	8 (22,9)	3 (8,6)	1 (2,8)	35 (100)

слизистой толстой кишки, при этом бактериальные агенты могут проникать в глубокие ткани кишки, запуская каскад воспалительных и иммунных реакций [5–8]. Нарушение целостности слизистой оболочки создает благоприятные условия для обсеменения транзитной микрофлорой пораженного участка [9].

Микроорганизмы, находящиеся в слизистой оболочке и на поверхности язвенно-некротических образований, принимают непосредственное участие в развитии обострений ЯК. С целью уменьшения бактериального воспаления назначают антибактериальные препараты [1–4]. В настоящее время отсутствует единое мнение о приме-

нении антибактериальной терапии у пациентов с ЯК.

Целью настоящего исследования было улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом путем коррекции антибактериальной терапии на основании данных микробиологического исследования микрофлоры подслизистого слоя толстой кишки.

Материалы и методы исследования

Обследовано 35 пациентов с ЯК в возрасте от 28 до 61 года, средний возраст пациентов 37,6 года, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях колопроктологии

¹ Контактная информация:
doctorproct@mail.ru

Таблица 2

Распределение пациентов по форме заболевания

Форма ЯК	Возраст				
	21–40 лет, абс. (%)	41–50 лет, абс. (%)	51–60 лет, абс. (%)	61–70 лет, абс. (%)	Всего, абс. (%)
Легкая	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	–	4 (11,4)
Среднетяжелая	12 (34,3)	3 (8,6)	2 (5,7)	1 (2,9)	18 (51,5)
Тяжелая	10 (28,5)	2 (5,7)	1 (2,9)	–	13 (37,1)
Итого	24 (68,5)	6 (17,2)	4 (11,4)	1 (2,9)	35 (100)

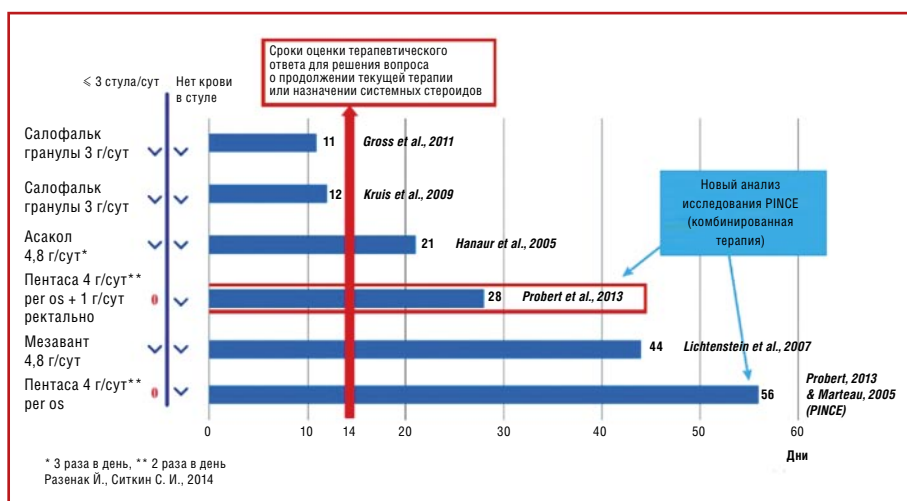


Рис. Среднее время прекращения ректального кровотечения при использовании различных препаратов месалазина (дни)

и гастроэнтерологии Клиник СамГМУ с января по май 2017 г. Мужчин было 18 (51,4%), женщин 17 (48,6%) (табл. 1). Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 20 до 70 лет включительно, подписавшие информированное согласие, с впервые выявленным ЯК или перенесшие не более двух атак заболевания; левосторонний или тотальный уровни поражения; отсутствие в лечении биологической терапии. Критерии исключения из исследования: возраст меньше 20 лет или старше 70 лет; сахарный диабет, симптомы декомпенсации хронической сердечной недостаточности, наличие системных аутоиммунных заболеваний или онкопатологии, психические заболевания, препятствующие проведению обследования, беременность или кормление грудью, недееспособность пациента, хронические специфические инфекции — туберкулез, ВИЧ-инфицирование (СПИД) и др., судимость либо нахождение под следствием на момент начала исследования, отказ от сотрудничества и несоблюдение медицинских рекомендаций.

Всем больным выполнялись стандартные клинические и лабораторные исследования, ирригоскопия, ректо-

романоскопия, фиброколоноскопия с биопсией.

Тяжесть ЯК оценивали по критериям J. G. Truelove и L. I. Witts (1955) с дополнениями Е. А. Белоусовой [4, 10]. Легкая форма ЯК была у 4 (11,4%), среднетяжелая у 18 (51,5%), тяжелая у 13 (37,1%) пациентов (табл. 2).

Проктит выявлен у 16 (45,7%), левосторонний колит у 11 (31,4%), тотальное поражение у 8 (22,9%) больных.

Терапия включала базисные препараты, содержащие 5-аминосалициловую кислоту (месалазин), фолиевую кислоту, стероидные гормоны (преднизолон, гидрокортизон) и симптоматические средства (спазмолитики — папаверин, Но-шпа).

Препараты месалазина являются средством базового лечения ЯК легкого и среднетяжелого течения. Помимо противовоспалительного действия, заключающегося в ингибировании липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможения синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирования провоспалительных цитокинов, антиоксидантном действии и др., месалазин обладает и антимикробным эффектом. Показано, что месалазин ингибирует бактериальный рост, пода-

вляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ кишечных бактерий (Kaufman et al., 2009). Антимикробные свойства 5-аминосалициловой кислоты в отношении различных бактериальных штаммов (*C. perfringens*, *C. difficile*, *C. botulinum* и *C. tetani*) защищены патентом США в 2001 г. (US Patent 6326364).

В качестве лекарственного препарата месалазина мы применяли Салофальк в различных лекарственных формах (для перорального приема — гранулы и таблетки, для ректального введения — свечи, клизмы, пена). Выбор именно Салофалька в нашем исследовании обусловлен, во-первых, многообразием лекарственных форм месалазина, что позволило подобрать оптимальный режим терапии в зависимости от локализации воспаления. Так, при проктитах мы применяли свечи Салофальк в дозе 1–1,5 г/сут или ректальную пену в дозе 1 г/сут. В некоторых случаях проктосигмоидита применялась комбинация из местных и пероральных форм препарата; учитывая более высокую эффективность гранул по сравнению с таблетками в терапии дистальных форм колита (L. Leifeld et al., 2011), предпочтение отдавалось гранулам Салофалька. Терапия левостороннего и тотального колита состояла в основном из комбинации клизм (2–4 г/сутки) или пены (1–2 г/сут) и гранул Салофалька (в дозе 3 г/сутки) или таблеток (доза 3–4 г/сут). Согласно современным европейским и российским рекомендациям комбинированная терапия, за счет гораздо более высокого (чем при монотерапии) уровня месалазина в слизистой оболочке кишечника, более эффективна по сравнению с монотерапией только пероральными препаратами. Во-вторых, было показано, что, несмотря на то, что все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Максимально быстрое разрешение симптомов (стул ≤ 3 сут) с полным прекращением ректального кровотечения достигается при использовании гранул Салофалька — уже на 11–12 день (рис.) (W. Kruis и соавт., 2009; V. Gross и соавт., 2011). С клинической точки зрения эти данные являются крайне важными для оценки терапевтического ответа на терапию месалазином и определения дальнейшей тактики лечения (продолжение терапии месалазином или назначение системных стероидов), поскольку

Таблица 3

Видовой состав микрофлоры, выделенной из биопсийного материала (n = 65)

Видовое название микроорганизма	Абс.	%
<i>Escherichia coli</i>	22	33,8
<i>Klebsiella pneumonia</i>	6	9,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,5
<i>Citrobacter braakii</i>	2	3,0
<i>Morganella morganii</i>	2	3,0
<i>Hafnia alvei</i>	1	1,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,0
<i>Enterobacter kobei</i>	1	1,5
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	1,5
<i>Aeromonas caviae</i>	1	1,5
<i>Enterococcus faecium</i>	6	9,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	12,3
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	2	3,0
<i>Enterococcus asburiae</i>	2	3,0
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	1,5
<i>Streptococcus lutetiensis</i>	1	1,5
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	2	3,0
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1,5
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1	1,5
<i>Corynebacterium argentor</i>	1	1,5
<i>Comamonas kerstersii</i>	1	1,5
Итого	65	100%

ку, согласно современным рекомендациям, данный ответ следует оценивать на 14-й день. Разница в скорости наступления эффекта обусловлена различным профилем высвобождения месалазина у разных препаратов.

При среднетяжелой и тяжелой формах ЯК пациентам назначали инфузионную терапию, аминокислоты, хлористый калий, витамины группы В, гемостатические препараты, парентеральное питание, антибактериальную терапию в соответствии с данными микробиологического исследования микрофлоры биоптата стенки кишки.

Собирался биопсийный материал язвенных поражений слизистой оболочки толстой кишки во время проведения фиброколоноскопии или ректороманоскопии до начала лечения и после выполнения колопроктэктомии (n = 7).

Сбор материала проводили в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» и клиническими рекомендациями. Собирался биопсийный материал язвенных поражений слизистой оболочки толстой кишки во время проведения фиброколоноскопии или ректо-

романоскопии. Выделенные культуры идентифицировали с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. У всех выделенных культур определяли антибиотикорезистентность диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями и методическими указаниями МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». У всех энтеробактерий дополнительно определяли фенотипы продукции β-лактамаз расширенного спектра действием методом двойных дисков с цефалоспорином III поколения и амоксициллином/клавулановой кислотой [6, 8].

Результаты и их обсуждение

Из биопсийного материала 35 пациентов было выделено и идентифицировано 65 штаммов микроорганизмов. Видовой состав выделенных микроорганизмов представлен в табл. 3.

У 6 пациентов (20%) микроорганизмы были выделены в монокультуре, у 24 пациентов (68%) было выделено от 2 до 4 штаммов, у 3 (4%) пациентов определено 5 штаммов микроорганизмов. Роста микрофлоры не было выделено из двух проб биопсийного материала (8%) пациентов.

Выделено 34 штамма в титре 10^5 КОЕ в биоптате, 4 штамма — в титре 10^6 КОЕ в биоптате, 15 штаммов — в титре 10^4 КОЕ в биоптате, 7 штаммов — в титре 10^3 КОЕ в биоптате.

С учетом видовых особенностей, факторов патогенности и данных по участию микроорганизмов в воспалительных процессах в толстой кишке выделенную микрофлору можно разделить на три группы:

- 1) представители нормальной микрофлоры толстой кишки — 16 штаммов;
- 2) микроорганизмы, участие которых в процессе воспаления неизвестно, — 9 штаммов;
- 3) микроорганизмы, имеющие высокий потенциал в поддержании антимикробного воспаления, — 40 штаммов.

При анализе чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов было выявлено, что 45% из них имеют признаки резистентности к 1–2 группам лекарственных препаратов, у 33% отмечены признаки поливалентной резистентности к трем и более группам. Эрадикация такой флоры представляет сложности и, с нашей точки зрения, требует назначения комбинированной терапии после исследования биоптата [11].

При оценке количественного состава выделенной микрофлоры у пациентов с легкой степенью заболевания микрофлора в стенке толстой кишки отсутствовала либо определялись низкие титры высевных штаммов (10^2 – 10^3 КОЕ на биоптат). У пациентов со средней степенью тяжести и тяжелым течением заболевания в 50,0% и 53,8% соответственно выявлена выраженная микробная контаминация подслизистого слоя (количество микроорганизмов 10^5 – 10^6 КОЕ на биоптат), большое разнообразие видов (более 3). Согласно клиническим рекомендациям, антибактериальная терапия показана пациентам с тяжелой атакой заболевания при наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию, но, по нашему мнению, при этом необходимо учитывать видовой состав микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам. В 50% при течении средней степени тяжести и в 46,2% при тяжелой атаке заболевания микробная контаминация стенки толстой кишки отсутствует либо выражена слабо (количество микроорганизмов 10^2 – 10^3 КОЕ на биоптат) и представлена штаммами нормоф-

лоры. В случае обнаружения у пациентов микрофлоры, участие которой в поддержании воспаления не выявлено, назначение антибактериальной терапии может усугубить дисбиотические проявления и, по нашему мнению, нецелесообразно [11].

При сравнительном анализе результатов микробиологических исследований биоптатов, взятых при фиброколоноскопии, до выполнения оперативного вмешательства ($n = 28$) и после выполнения колопроктэктомии ($n = 7$) из биоптатов удаленной части толстой кишки были получены идентичные данные.

По нашему мнению, важность детального исследования видового состава энтерококков у пациентов с ЯК обусловлена высокими рисками распространения их во внутрибольничной среде и формированием множественной лекарственной устойчивости, что согласуется с литературными данными [8, 12].

Выводы

1. Всем пациентам с язвенным колитом необходимо исследовать микробный состав кишечной стенки с целью оптимизации тактики проводимого лечения.
2. Микроорганизмы в титре 10^5 – 10^6 КОЕ, их большое видовое разнообразие поддерживают воспаление в толстой кишке и препятствуют его купированию.
3. Результаты микробиологического исследования стенки толстой кишки у пациентов с обострением язвенного колита могут служить критерием для назначения антибактериальной терапии, а также являться прогностическим признаком при определении показаний к хирургическому лечению. ■

Литература

1. Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.
2. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 700 с.
3. Комаров Ф. И., Осадчук А. М., Осадчук М. А. и др. Неспецифический язвенный колит. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. 256 с.
4. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО «Изд-во Триада», 2002. 128 с.
5. Лягина И. А., Корнева Т. К., Головенко О. В. и др. Характеристика кишечной микрофлоры у больных язвенным колитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2008. № 2. С. 48–54.
6. Sandler R. S., Eisen G. M. Epidemiology of inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel disease / Ed. J. B. Kirshner. Fifth edition. Saunders, 2000. P. 89–113.
7. Жуков Б. Н., Исаев В. Р., Андреев П. С., Каторкин С. Е., Чернов А. А. Комплексное лечение неспецифического язвенного колита с применением эндолимфатической терапии // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 2. С. 49–54.
8. Reid K. C., Cockerill F. R. III, Robin Patel. Clinical and Epidemiological Features of Enterococcus casseliflavus/flavescens and Enterococcus gallinarum Bacteremia: A Report of 20 Cases // Clin Infect Dis. 2001, Jun 1; 32 (11): 1540–1546. Epub 2001 Apr 30.
9. Лямин А. В., Андреев П. С., Жестков А. В., Жуков Б. Н. Антибиотикорезистентность грамотрицательной микрофлоры, выделенной из биопсийного материала у больных неспецифическим язвенным колитом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12, № 4. С. 342–346.
10. Truelove S. C. et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial // Br Med J. 1955; 2: 1041–1048.
11. Давыдова О. Е., Андреев П. С., Каторкин С. Е. Язвенный колит — особенности диагностики и лечения // Научно-практический журнал гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 1. С. 76–77.
12. Давыдова О. Е., Каторкин С. Е., Лямин А. В., Андреев П. С. Улучшение результатов лечения пациентов с язвенным колитом с использованием индивидуальных схем эрадикационной терапии условно-патогенной микрофлоры, основанных на микробиологическом мониторинге // Врач-аспирант. 2016. Т. 77, № 4. С. 49–55.

Саллофальк®

Месалазин

Индивидуальный подбор
терапии при ЯК и болезни Крона



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Гранулы
500 мг и 1000 мг



Таблетки
250 мг и 500 мг



Свечи
250 мг и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл и 4 г/60 мл



Ректальная
пена 1 г

- Первая линия терапии при язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания



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

Реклама

Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения

Е. Ю. Плотникова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Ю. Грачева*, доктор медицинских наук, профессор

Я. В. Москвина**

* ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ, Кемерово

** ГКУЗ КО Кемеровская ОКПБ, Кемерово

Резюме. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике встречаются достаточно часто. Висцеральная боль и моторно-эвакуаторные нарушения желудочно-кишечного тракта являются общим признаком функциональных желудочно-кишечных расстройств, которые имеют многофакторную этиологию. Назначение разнонаправленного лечения должно включать психотропные препараты, соматические нейролептики и антидепрессанты.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, IV Римские критерии, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, нейролептики, антидепрессанты.

Abstract. Psychosomatic disorders are quite common in gastroenterological practice. Visceral pain and motor-evacuatory gastrointestinal disorders are general sign of functional gastrointestinal disorders which have multifactor nature. Prescription of versatile treatment should include psychotropic preparations and groups of somatic neuroleptics and antidepressants.

Keywords: psychosomatic disorders, IV Roman Criteria, functional dyspepsia, irritable intestine syndrome, neuroleptics, antidepressants.

Тайна взаимоотношений psyche и soma — это неисчерпаемый источник научного поиска, в котором интегрируются знания и усилия специалистов различного профиля для решения конкретных медико-социальных задач [1].

Проблема соотношения «психического» и «соматического» с давних пор является одной из ключевых в медицинской науке. Функционирование системы органов желудочно-кишечного тракта тесно связано с психическим состоянием человека. Общая патология человека представлена в абстрактном виде двумя видами заболеваний, расположенных в виде континуума между полюсами психических и соматических расстройств. Между этими двумя полюсами лежит клинически полиморфная группа психосоматических расстройств, которая, по сути, отражает реальную патологию. Современные исследователи чаще всего среди психосоматических расстройств выделяют психосоматические реакции и психосоматические заболевания [2].

Выдающийся американский психотерапевт и психоаналитик венгерского происхождения, ставший одним из отцов-основателей психосоматического направления, F.Alexander вывел группу психосоматических заболеваний, которую ныне считают классической [3]. F.Alexander с 30-х годов трудился в университете Чикаго, так что за этой группой впоследствии закрепилось название «чикагской семерки», или «святой семерки» — Holy Seven. Прошло уже без малого столетие, а чикагская семерка по-прежнему живет в лексиконе врачей и психоаналитиков. По версии F.Alexander в нее вошли: 1) язва желудка и двенадцатиперстной кишки;

- 2) язвенный колит;
- 3) нейродермит;
- 4) бронхиальная астма;
- 5) артериальная гипертензия;
- 6) гиперфункция щитовидной железы;
- 7) ревматоидный артрит.

С тех времен многое изменилось, также изменился и дополнен список психосоматических заболеваний. На сегодняшний день он дополнен и значительно расширен: панические расстройства и расстройства сна, онкологические заболевания, инфаркт миокарда, синдром раздраженного кишечника, сексуальные расстройства, ожирение, нервная анорексия, булимия — эти и многие другие расстройства также имеют основания считаться психосоматическими.

Академик А. Б. Смулевич (один из ведущих ученых и клиницистов с мировым именем в области психиатрии и психосоматики) дает следующее определение психосоматических расстройств: «Психосоматические расстройства — группа болезненных состояний, возникающих на основе взаимодействия психических и соматических факторов и проявляющихся соматизацией психических нарушений, психическими расстройствами, отражающими реакцию на соматическое заболевание, или развитием соматической патологии под влиянием психогенных факторов» [4].

Различают три типа этиологических факторов психосоматических расстройств:

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

- наследственно-конституциональные — личностно-типологические особенности с характерологическими чертами астении, ипохондрии, истероидности, депрессивности, паранойальности и др.;
- психоэмоциональные, или психогенные, — острые или хронические внешние воздействия, влияющие на психическую сферу: массивные (катастрофические), ситуационные острые, ситуационные пролонгированные, пролонгированные со стойким психическим перенапряжением (истощающие);
- органические — преморбидная органическая патология: пренатальные и постнатальные травмы, хронические вялотекущие инфекции, гипоксически-гипоксемические состояния (особенно в вертебробазилярном бассейне). В данном случае человек погружается в свою болезнь, и сфера его психической деятельности во многом связана с переживаниями, которые он ощущает по поводу этой болезни. К психосоматическим расстройствам относятся:
- болезни с основным психосоматическим компонентом (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, неспецифический язвенный колит и др.);
- органические неврозы — соматизированные психические нарушения;
- нозогении — патологические психогенные реакции на соматическое заболевание;
- соматогении — психические расстройства, возникающие при ряде тяжелых заболеваний и рассматриваемые в единстве с ними.

Психосоматические расстройства являются причиной жалоб у 36–71% больных, которые обращаются к врачам в связи с нарушениями со стороны органов пищеварения. Однако медицинская помощь этому контингенту больных в данное время часто оказывается в недостаточном объеме. Психосоматические состояния, встречающиеся в гастроэнтерологической клинике, являются актуальной проблемой современности. При заболеваниях органов пищеварения вторичные психопатологические проявления отсутствуют лишь у 10,3% больных. Отдельные, фрагментарные астенические нарушения отмечаются у 22,1% больных, а у 67,3% — более сложные психопатологические состояния [5].

Согласно МКБ-10 к соматоформным расстройствам отнесены следующие подгруппы:

- соматизированное расстройство;
- недифференцированное соматоформное расстройство;
- ипохондрическое расстройство;
- соматоформная вегетативная дисфункция;
- хроническое соматоформное болевое расстройство;
- другие соматоформные расстройства;
- соматоформное расстройство неуточненное [6].

Гастроэнтерология ближе всех терапевтических дисциплин прилежит к психиатрии, поскольку пищеварительный тракт — уязвимая зона для возникновения различных психосоматических заболеваний. Считается, что тип людей с особой гастроинтестинальной лабильностью, у которых не только тягостное переживание, но и любые (положительные или отрицательные) эмоции накладывают заметный отпечаток на функции пищеварительной системы, является довольно распространенным.

Органные неврозы в гастроэнтерологии — функциональные расстройства органов пищеварения в сочетании с пограничной психической патологией:

- гастралгия — без связи с приемом пищи, обязательная связь с эмоциональными факторами и утомлением, отличается образностью и отчетливой предметностью;
- психогенные тошнота и рвота;

- эзофагоспазм;
- ком в горле (globus hystericus);
- аэрофагия — упорная, приступообразная, зачастую громкая отрыжка воздухом;
- психогенный галитоз — ложное ощущение пациентом неприятного запаха изо рта;
- дисгевзия — неврогенное расстройство вкуса, проявляющееся не зависящим от еды и не имеющим под собой органической природы ощущением горечи во рту;
- глоссодиния — нарушение чувствительности языка, проявляющееся жжением, давлением или покалыванием в языке и близлежащих областях;
- психогенная диарея — императивные позывы на дефекацию могут возникать в самой неподходящей ситуации с развитием состояния тревожного ожидания повторения этих явлений («медвежья болезнь», «понос-будильник»);
- запоры с неврогенным компонентом — повышенная забота об акте дефекации и появление тревоги в случае ее задержки, фиксация внимания на частоте, количестве и качестве своих испражнений.

В декабре 2014 г. на согласительной конференции в г. Риме новые критерии были приняты в целом, а осенью 2015 г. — впервые опубликованы. Официальная презентация IV Римских критериев состоялась 22 мая 2016 г. на соответствующем симпозиуме в рамках 52-й Американской гастроэнтерологической недели (г. Сан-Диего, США). Полностью все материалы Римских критериев IV опубликованы в большом двухтомном руководстве, а основные статьи — в специализированном выпуске журнала *Gastroenterology* (Vol. 150, № 6, May 2016) [7]. Эксперты Римского IV консенсуса внесли изменения, для которых послужили результаты множественных исследований, проводившихся на протяжении десяти лет. Естественно, ввиду масштабности поправок, большого количества нюансов, ударение поставили на наиболее значительных правках:

- Больше не будет звучать термин «функциональный», так как это наиболее принципиальная «реформа» самого подхода к патологии. Теперь корректно будет использовать следующую терминологию: «нарушения цереб्रोинтестинального взаимодействия». Хотя произносить данное словосочетание гораздо сложнее, но в него вложен смысл реального патогенеза возникающих нарушений, более детально отображающих механизмы, происходящие в организме человека.
- Официально утвердили причастность микробов и некоторых пищевых продуктов к этиологическим факторам возникновения нарушений цереброваскулярного взаимодействия.
- Гиперчувствительный рефлюкс — новый официальный медицинский термин для больных с нарушениями цереброваскулярного взаимодействия (природа функциональных нарушений, с клиническими проявлениями изжоги). К тому же теперь можно использовать в медицинской практике такие названия синдромов, как «синдром хронической тошноты», «синдром хронической рвоты».
- Опиоид-индуцированный запор, опиоид-индуцированная гипералгезия, синдром каннабиноидной рвоты также были включены в новую терминологию, несмотря на то, что «функциональность происхождения» вызывает некие сомнения. Но, с другой стороны, новый озвученный подход «нарушения цереброваскулярного взаимодействия» гораздо ближе по смыслу в случаях применения наркотических средств, нежели «функциональные нарушения».
- «Нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» заменило привычное «функциональная абдоминальная боль».

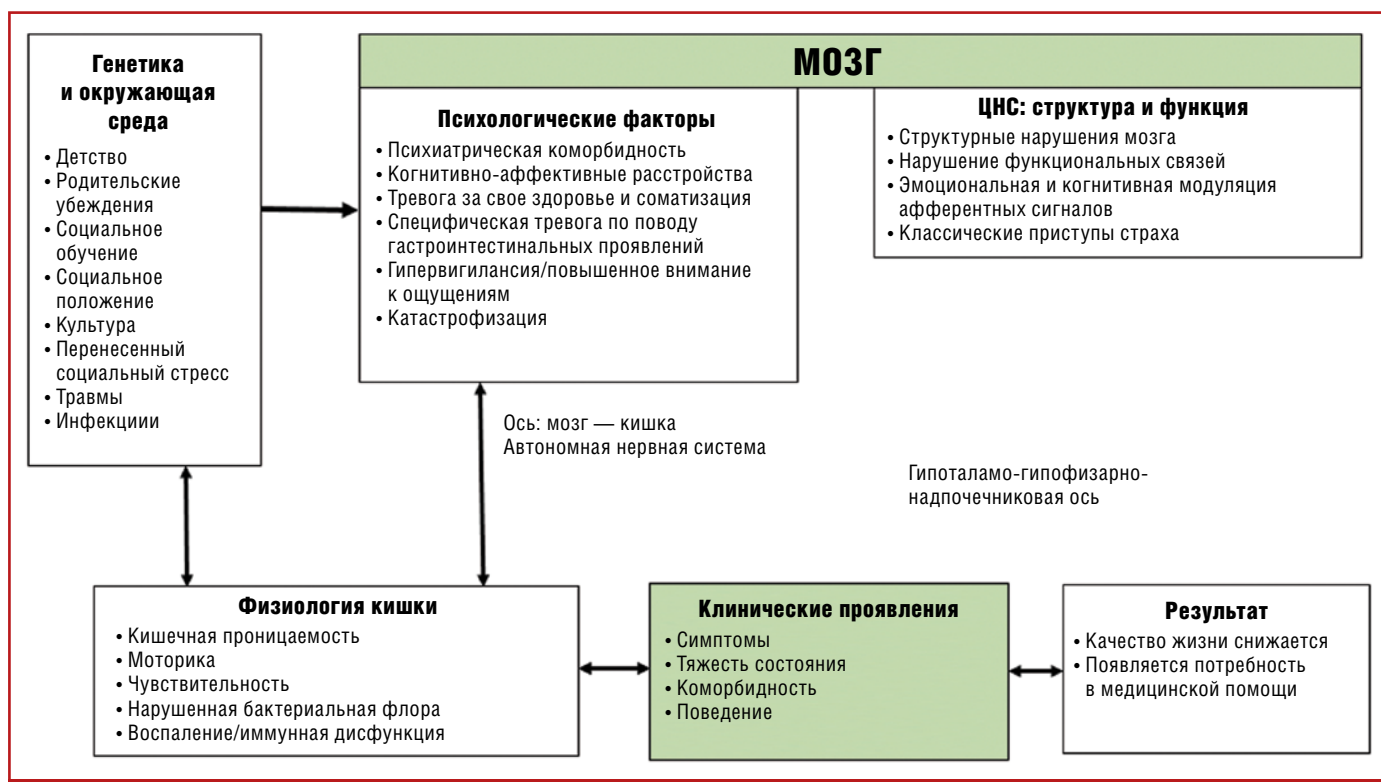


Рис. Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств

- Дисфункции сфинктера Одди (СО) в большинстве своем теперь исключает органическую патологию, но по-прежнему учитывает пороки развития, ферментативные нарушения как основу патологии. Внесены изменения и в подходы к терапии.
- Из «синдрома раздраженного кишечника» исключили понятие «дискомфорта», которое не передавало диагностически значимого смысла и нередко дезориентировало самих больных. Теперь в этом понятии подразумевается конкретно боль в момент дефекации.
- «Синдром перекреста функциональных нарушений» — одновременное течение нескольких функциональных состояний или переход из одного в другое. Такой термин был официально утвержден, что значительно облегчит «медицинский язык» как между коллегами, так и в беседе с пациентом.

Один из разделов, представленных в IV Римских критериях, называется «Биопсихосоциальная модель функциональных пищеварительных расстройств». В нем показано, что на развитие функционального расстройства оказывают влияние генетические факторы и окружающая среда, психоневрологические нарушения и изменения физиологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис.) [8].

Наследственные факторы могут оказывать влияние несколькими путями. Генетически детерминированный низкий уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10) у некоторых больных синдромом раздраженного кишечника (СРК) оказывает влияние на чувствительность слизистой оболочки желудка и кишечника. Генетический полиморфизм ферментов обратного захвата серотонина (5-НТ — 5-гидрокситриптамина) может изменять его уровень или влиять на эффект лекарственных препаратов, блокирующих 5-НТ. Генетический полиморфизм также касается специфического протеина, который воздействует на центральную нервную систему (ЦНС) и местную нервную регуляцию на уровне кишки и α_2 -адренорецепторы, которые влияют на моторику. В настоящее время изучаются механизмы наслед-

ственного влияния ЦНС на функциональные желудочно-кишечные расстройства (ФЖКР) [9].

Психосоциальные факторы не являются критериями диагностики ФЖКР, однако они воздействуют на ось «мозг—кишка», определяют поведение больного и, в конечном итоге, клинические особенности. Существуют четыре основных направления воздействия психосоциальных факторов:

1. Психологический стресс обычно обостряет проявления ФЖКР и реже вызывает появление симптомов у ранее здоровых людей.
2. Психосоциальные факторы изменяют поведение пациента, которое проявляется повышенной обращаемостью за врачебной помощью. Хотя больные ФЖКР, в отличие от таковых с функциональной патологией, предъявляют много жалоб и обеспокоены своим здоровьем, результаты их обследования оказываются в пределах референтных значений.
3. ФЖКР имеют психосоциальные последствия. Хроническая патология, длительные неприятные ощущения и боли снижают работоспособность и качество жизни пациента, усложняют их межличностные отношения в семье и на работе.
4. Психосоциальное воздействие на болезнь, а именно на эмоциональный дистресс и неадекватное сознание, приводит по механизму обратной связи к закреплению и усилению симптомов. Пациенты с тяжелой симптоматикой начинают проявлять болезненный пессимизм, катастрофизм, возникает гипербигилансия (повышенное внимание к неприятным ощущениям), тревога за свои внутренние ощущения, снижается порог болевого восприятия, самооценка становится заниженной. В таких случаях требуется бихевиоральное (направление в психологии человека и животных; буквально — наука о поведении) вмешательство.

Нарушения моторики не в состоянии объяснить возникновение ряда симптомов ФЖКР: функциональная боль в грудной клетке, вероятно связанная с пищеводом, синдром эпига-

стральной боли, синдром раздраженного кишечника, синдром функциональной абдоминальной боли (СФАБ).

Висцеральная гиперсенситивность (повышенная чувствительность) позволяет объяснить такие проявления ФЖКР. Такие больные имеют низкий болевой порог чувствительности (висцеральная гипералгезия), что доказано при использовании баллонного растяжения кишки, или имеют повышенную чувствительность (аллодиния). Висцеральная гиперсенситивность может постепенно нарастать у пациентов с ФЖКР и в таком случае называется сенситизацией, или повышенной болевой чувствительностью к повторяющимся стимулам. При этом повторное надувание баллона в кишке вызывает прогрессирующее усиление болей. Гиперсенситивность и сенситизация могут быть результатом повреждения рецепторов чувствительности слизистой оболочки кишки и мышечно-кишечного сплетения в результате воспаления. Другая возможная причина — дегрануляция мастоцитов, тесно связанных с кишечными нервами, или повышение серотониновой активности, которая может быть следствием воздействия бактериальной флоры или патологической инфекции. Возможно повышение возбудимости в результате центральной сенситизации. В результате механизм центральной тормозящей регуляции висцеральных афферентных импульсов, который в нормальных условиях уменьшает болевые ощущения, может нарушаться.

Иммунная дисрегуляция, воспаление и нарушение барьерной функции могут способствовать возникновению симптомов, однако только в последние годы было показано, что у половины пациентов с СРК повышена активность воспалительных клеток СО и провоспалительных цитокинов. В связи с исследованиями постинфекционных СРК и функциональной диспепсии (ФД) возрос интерес к проницаемости кишечной мембраны в местах плотных соединений, к кишечной флоре и нарушению иммунной функции. Это согласуется с данными о том, что треть пациентов с СРК или диспепсией связывают начало заболевания с острой кишечной инфекцией.

Роль нарушения бактериальной флоры кишечника в возникновении ФЖКР требует дополнительного изучения. Имеются данные, что в ответ на введение *Bifidobacter infantis* исходное отношение ИЛ-10/ИЛ-12, характерное для наличия воспалительного ответа и встречающегося при СРК, нормализуется. Эти данные подтверждаются умеренным позитивным эффектом пробиотиков и антибиотиков на симптомы при СРК. ФЖКР зависят от пищи, диеты, которые в свою очередь влияют на внутрикишечную микрофлору.

Существуют двунаправленные взаимодействия оси «мозг—кишка». Внешние воздействия (вид, запах), как и внутренние восприятия (эмоции, мысли) через ЦНС и другие отделы головного мозга влияют на желудочно-кишечную чувствительность, моторику, секрецию и воспаление. В свою очередь висцеротопические воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают действие на ощущение боли, настроение и поведение человека. Позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография и другие методики изучения мозга установили связь растяжения кишки с активностью определенных отделов головного мозга, причем результаты у пациентов с СРК отличались от таковых в контрольной группе здоровых людей. В настоящее время лечение пациентов с ФЖКР нередко основано на влиянии на одинаковые энтеральные и центральные мозговые рецепторы. Воздействующие вещества включают 5-НТ и его производные, энкефалины, опиоидные агонисты, субстанцию Р, кальцитонин ген-зависимый полипептид, холецистокинин, антагонисты кортикотропин-рилизинг-гормона.

Пути к лечению, предложенные IV Римскими критериями.

Двенадцать шагов к достижению контакта с пациентом:

1. Пациент должен быть удовлетворен своим врачом. Положительное восприятие больным врача основывается на его врачебном гуманизме, профессиональной компетентности, интересе к психосоциальным факторам, которые привели к заболеванию. Необходимо искать глубинные причины расстройства. Информация, которую представляет врач, должна быть надежной, доступной и не перегруженной специальными медицинскими терминами. Связь с пациентом должна включать невербальные контакты со стороны врача: доверительный взгляд глаза в глаза, мягкий и нежный тон голоса. С больным должны быть доверительные, близкие, партнерские межличностные отношения, пациент должен быть с врачом по одну сторону баррикады.
2. Собирайте анамнез без директивного и назидательного отношения. Основное внимание должно быть сосредоточено на пациенте, его мыслях, ощущениях и впечатлениях.
3. Определите непосредственную причину настоящего обращения пациента. Оцените вербальную и невербальную информацию от пациента. Следует установить следующие возможные причины непосредственного обращения:
 - а) появление новых или усиление имевшихся факторов (изменение питания, появление других заболеваний, побочные эффекты от новых лекарств);
 - б) личные проблемы или стрессовые ситуации в семье (смерть близкого человека или другое горе, злоупотребление алкоголем, наркотиками и пр.);
 - в) усиление и появление психических расстройств (тревога, депрессия);
 - г) трудности с выполнением текущей работы;
 - д) скрытые причины (злоупотребление наркотиками или слабительными препаратами, судебные разбирательства или претензии на инвалидность).
4. Необходимо проводить исследование тщательно, учитывая его информативность, стоимость и эффективность. Хорошо проведенное исследование имеет терапевтический эффект.
5. Установите, насколько больной знаком с природой своего заболевания.
6. Выясните, как пациент понимает свои симптомы (схема болезни), и досконально объясните их, принимая во внимание мнение пациента.
7. Определите, каковы ожидания пациента от лечения, и объясните его возможности.
8. Продемонстрируйте связь заболевания между стрессовыми факторами и симптомами, которые соответствуют представлениям пациента. Многие пациенты не могут или не склонны ассоциировать стрессовые факторы с заболеванием, но большинство больных понимают, что прогрессирование заболевания влияет на их эмоциональный статус.
9. Установите твердые ограничения в лечении заболевания.
10. Вовлекайте больного в процесс лечения, пусть пациент поймет, что результат лечения во многом зависит от него.
11. Давайте рекомендации, соответствующие интересам больного.
12. Помогайте пациенту наладить отношения с вами или с семейным (участковым) врачом.

Лечение заболевания рекомендуется проводить с учетом степени его тяжести. Больные с легкой симптоматикой могут не обращаться за врачебной помощью или обращаются к семейному (участковому) врачу. Таких пациентов около 40%. Клиническая картина у них в основном включает проявления желудочно-кишечной дисфункции (рвота, диарея, запор и т. п.), минимальную или незначительную боль, нет коморбидной патологии, нет психических расстройств. Качество жизни страда-

ет незначительно. Больные ведут обычный образ жизни. Лечение следует проводить по следующим направлениям.

Образование. Пациенту следует объяснить, что ФЖКР является заболеванием, чрезмерно реагирующим на всевозможные изменения пищи, гормональный профиль, лекарства и стрессовые воздействия. Боль возникает вследствие спазма или растяжения кишки, которая является излишне чувствительной. Нарушение моторной функции кишки приводит не только к боли, но и к ряду других симптомов: тошнота, рвота, диарея. Врач должен подчеркнуть, что как физиологические, так и психологические факторы способствуют возникновению беспокоящих пациента симптомов.

Подбадривание. Врач должен устранить озабоченность и беспокойство пациента и вселить уверенность в результате лечения и благоприятном прогнозе заболевания. Следует учитывать, что, если врач это делает поспешно, после поверхностного опроса и осмотра, без получения результатов различных исследований, пациент может не принять рекомендации.

Диета и лекарства. Пищу, которая вызывает боли и неприятные ощущения (например, сладости, кофе, жирная пища, алкоголь), а также лекарства с аналогичным эффектом следует «вычислить» и по возможности устранить. При СРК рекомендуется диета FODMAP с ограничением продуктов, вызывающих брожение (олиго-, ди-, моносахариды и полиолы). Нередко достаточно соблюдать диетические рекомендации.

При умеренной симптоматике только небольшая часть пациентов обращается за первичной врачебной или специализированной гастроэнтерологической помощью с умеренной симптоматикой, приводящей к периодическому снижению социальной активности. В итоге такие пациенты составляют 30–35% от общего количества больных с ФЖКР. Пациенты могут отмечать тесную связь возникновения симптомов с диетическими погрешностями, путешествиями или перенапряжением. Умеренная абдоминальная боль и психологический дистресс в этой группе пациентов более выражены, чем в группе с легкой симптоматикой. Больные с умеренной симптоматикой имеют коморбидные соматические, неврологические или психиатрические проблемы и обращаются за помощью к различным специалистам. Этим пациентам рекомендуется следующая тактика ведения.

Мониторинг симптомов. Пациент должен в течение 1–2 недель вести дневник, в который следует записывать время и выраженность симптомов, а также возможные провоцирующие факторы. Дневник может помочь их выявить. Врач может проанализировать дневник и выявить диетические и психосоциальные факторы, которые провоцируют усиление симптоматики. Такое ведение дневника вовлекает пациента в процесс лечения и при улучшении способствует повышению уверенности в успешном контроле над заболеванием.

Симптоматическая фармакотерапия. Лечить следует симптомы, которые приводят к дистрессу или нарушают повседневную работу. Выбор препарата определяется основными симптомами. В целом лекарственные препараты должны рассматриваться как дополнение к диете и образу жизни, а назначение их следует осуществлять при обострении заболевания.

Психотерапия. Психотерапию следует осуществлять пациентам с умеренными или тяжелыми желудочно-кишечными проявлениями заболевания и при болях. Психотерапия наиболее эффективна при связи усиления симптоматики при воздействии стрессовых факторов. Психотерапия включает следующие варианты: когнитивно-бихевиоральную терапию, релаксацию, гипноз и комбинированные методики. Психотерапия позволяет уменьшить уровень тревоги, поддержать здоровый образ жизни,

повышает ответственность и контроль пациента за лечением, а также повышает толерантность к боли.

Только небольшая часть пациентов с ФЖКР имеет тяжелую или резистентную к лечению симптоматику. Такие пациенты обычно имеют психосоциальные нарушения, в том числе страх, личностные расстройства, в результате чего нарушается их работоспособность. Не менее 10% таких больных не способны работать, как до начала заболевания. Иногда этому предшествует потеря близких или акты насилия, плохая социальная или психологическая адаптация, сильные эмоциональные потрясения. Эти пациенты часто обращаются к гастроэнтерологу и хотят получить «излечение» своих многочисленных расстройств. Они могут отвергать роль психосоциальных факторов в своем заболевании и часто резистентны к психотерапии или фармакотерапии, направленной на устранение желудочно-кишечных симптомов, или имеют стойкий протест против лечения. Выработка тактики лечения.

Такие пациенты нуждаются в длительном наблюдении врача (гастроэнтеролога или терапевта, врача общей практики) для осуществления периодических коротких визитов. В целом врач должен: 1) осуществить диагностические исследования и основанные на объективных данных лечебные мероприятия до того, как пациент начнет их требовать; 2) установить реалистическую цель лечения, например, улучшение качества жизни, а не полное устранение болей или излечение; 3) разделить ответственность за результат лечения с пациентом, вовлекая его в этот процесс; 4) сместить центр тяжести цели лечения от излечения к существованию с хроническим заболеванием.

Направление в центр по лечению боли. В таком центре специалисты различных специальностей осуществляют реабилитацию наиболее тяжелых пациентов.

Лечение антидепрессантами. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), например, дезипрамин и амитриптилин, и более новые ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) имеют значение в контроле боли через центральную анальгезию, а также уменьшение ассоциированных депрессивных симптомов. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут играть вспомогательную роль, так как они менее эффективны для лечения боли, но могут уменьшить ассоциированную тревогу и депрессию. Антидепрессанты должны назначаться пациентам с хронической болью и сниженной работоспособностью, сопутствующими симптомами большой, соматоформной или маскированной депрессии, симптомами тревоги или панических атак. Даже без депрессивных симптомов эти препараты могут помочь, если боль доминирует или является основной проблемой. Плохой клинический эффект может быть следствием недостаточной или неверно подобранной дозы с учетом лечебного и побочного эффектов. Длительность лечения должна составлять по меньшей мере 3–4 недели. При получении эффекта лечение продолжается до года, а затем доза постепенно уменьшается [10].

В настоящее время в арсенале врача насчитывается более чем 500 психотропных препаратов. Для успешной терапии психосоматических расстройств лекарственное средство должно отвечать следующим требованиям:

- обладать широким спектром психотропной активности, эффективно влиять на тревожные, фобические, аффективные (депрессивные), ипохондрические, соматовегетативные симптомы;
- обладать ограниченным количеством побочных эффектов с минимальным негативным влиянием на психическую деятельность и соматические функции;
- вызывать положительные соматотропные эффекты (терапевтическое влияние на сопутствующую соматическую патологию);

- иметь минимальную поведенческую токсичность (незначительную выраженность или отсутствие седативного эффекта — сонливости на протяжении дня, нарушения концентрации и внимания и т. д.);
- минимально взаимодействовать с препаратами соматотропного действия.

ТЦА вызывают возбуждение центральных и периферических адренорецепторов. Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (миансерин) оказывают избирательное воздействие на один из подтипов норадренергических рецепторов — альфа-2-адренорецепторы. Ингибиторы моноаминоксидазы блокируют моноаминоксидазу, вызывающую окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина), с их накоплением в структурах головного мозга. СИОЗС замедляют обратное проникновение серотонина из синаптической щели внутрь пресинаптического нейрона. В отличие от них селективные стимуляторы обратного захвата серотонина облегчают захват серотонина. К антидепрессантам двойного действия, оказывающим необходимый эффект за счет потенцирования синаптической передачи в обеих нейротрансмиттерных системах, относят селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина и норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты. Общими показаниями к применению антидепрессантов являются депрессивные расстройства (дистимия; психогенные, симптоматические, органические и соматогенные депрессии; депрессии, связанные с употреблением психоактивных веществ; депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщины), тревожно-депрессивные расстройства, тревожно-фобические расстройства (паническое расстройство, социальные фобии). Кроме того, в этот перечень входят также обсессивно-компульсивные расстройства, соматоформные и психосоматические расстройства, нарушения пищевого поведения (нервная анорексия и нервная булимия).

Основными показаниями к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологии являются функциональные расстройства ЖКТ, хронические диффузные заболевания печени, упорный болевой синдром при хроническом панкреатите, ожирение, нарушения пищевого поведения. Два последних обзора еще раз продемонстрировали эффективность психотропных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ.

N.J. Talley и соавт. провели многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором в течение 12 недель применяли антидепрессанты у пациентов с ФД. Терапия амитриптилином или эсциталопрамом была более эффективна, чем плацебо, в облегчении симптомов ФД и в улучшении качества жизни. В соответствии с протоколом анализа, частота ответа была самой высокой в группе амитриптилина: 38 (52%) в группе плацебо, 47 (66%) для амитриптилина и 32 (52%) для эсциталопрама ($p = 0,09$). Пациенты, которые принимали амитриптилин, имели большие шансы для адекватного облегчения, чем те, которые получали плацебо ($OR = 2,1$ [95% ДИ: 1,04–4,36], $p = 0,04$) [11].

A. C. Ford и соавт. сделали систематический обзор и метаанализ, которые показали, что, психотропные препараты более эффективны, чем плацебо, для лечения ФД. Тем не менее этот благоприятный эффект был ограничен антипсихотическими лекарственными средствами, такими как сульпирид и левосульпирид, а также ТЦА, такими как амитриптилин и имипрамин. Этот обзор предполагает поощрять гастроэнтерологов к надлежащему использованию этих средств и стимулировать дальнейшие рандомизированные клинические исследования в этой области [12].

Таким образом, психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике встречаются достаточно часто. Они сопровождаются болевыми и двигательными ощущениями. Висцеральная боль и моторно-эвакуаторные нарушения ЖКТ являются общим признаком функциональных желудочно-кишечных расстройств, которые имеют многофакторную этиологию. Многие пациенты с этими заболеваниями имеют коморбидные поведенческие расстройства, такие как тревога или депрессия, а ФЖКТ описываются как расстройство оси «ЖКТ—мозг». Стресс участвует в развитии и обострении висцеральных болевых расстройств. Хронический стресс может изменить центральную схему боли, а также моторику и проницаемость в желудочно-кишечном тракте. Совсем недавно доказана роль микрофлоры кишечника в двунаправленной связи вдоль оси «кишка—мозг» и последующих изменениях в поведении пациентов. Стресс и кишечная микрофлора могут взаимодействовать через дополняющие или противоположные факторы, влияя на висцеральные ноцицептивные отношения. Назначение разнонаправленного лечения при ФЖКТ должно включать психотропные препараты и соматические нейролептики и антидепрессанты. Самую серьезную доказательную базу среди этих препаратов имеет амитриптилин. ■

Литература

1. Сидоров П. И., Соловьев А. Г., Новикова И. А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН П. И. Сидорова. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 568 с.
2. Смулевич А. Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2. № 2. С. 35–39.
3. Александр Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Пер. с англ. С. Могилевского. М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2002. 352 с.
4. Смулевич А. Б., Сырнин А. Л., Иозырев В. Н. и др. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 4. С. 4–16.
5. Палий И. Г., Резниченко И. Г., Севак Н. М. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии // Новости медицины и фармакологии. 2007. № 6 (210). С. 210.
6. МКБ-10/1 C0–10 Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. ВОЗ. СПб: АДИС, 1994. 304 с.
7. About the Rome Foundation URL: <http://theromefoundation.org/rome-iv/>.
8. Drossman D. A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV // Gastroenterology. 2016. Feb 19, pii: S0016–5085 (16)00223–7.
9. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // Gastroenterology. 2016. 150 (6). P. 1257–1261.
10. Пшманов С. И., Сливочник Н. И. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: пособие для врачей. М.: 2016. 160 с.: с ил.
11. Talley N. J., Locke G. R., Saito A. Y., Almazan A. E., Bouras E. P., Howden C. W., Lacy B. E., DiBaise J. K., Prather C. M., Abraham B. P., El-Serag H. B., Moayyedi P., Herrick L. M., Szarka L. A., Camilleri M., Hamilton F. A., Schleck C. D., Tilkes K. E., Zinsmeister A. R. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: a Multi-Center, Randomized, Controlled Study // Gastroenterology. 2015, Aug; 149 (2). P. 340–349.
12. Ford A. C., Luthra P., Tack J., Boeckxstaens G. E., Moayyedi P., Talley N. J. Efficacy of Psychotropic Drugs in Functional Dyspepsia. Systematic Review and Meta-analysis // Gut. 2017. 66 (3). P. 411–420.

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: иммунологические основы и ожидаемые риски

Ю. С. Цикунова

Е. А. Лялюкова¹, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Надей

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Исследован уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В исследование методом поперечного среза включено 64 пациента с дисплазией соединительной ткани (50% мужчин, 50% женщин) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $30,5 \pm 0,8$ года).

Ключевые слова: дисплазия, соединительная ткань, недостаточность питания, цитокины, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, интерлейкин-6, С-реактивный белок, риски.

Abstract. The level of proinflammatory cytokines and S-reactive protein in patients with connective tissue dysplasia was studied. The study conducted by transverse section method and included 64 patients with connective tissue dysplasia (50% males and 50% females) aged 18–30 years (on average, $30,5 \pm 0,8$ years old).

Keywords: connective tissue dysplasia, nutritional insufficiency, cytokines, factor of alpha-tumor necrosis, interleukine-1, interleukine-6, S-reactive protein, risks.

Недостаточность питания — важный феномен в клинике внутренних болезней в силу неблагоприятных прогнозов, ассоциированных с наличием данного синдрома (повышение риска развития хронических болезней и высокая летальность) [1]. Несмотря на высокую частоту и выраженность нарушений трофологического статуса у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), недостаточность питания у данной категории пациентов остается малоизученным синдромом [2, 3]. В последние годы в генезе метаболических расстройств большое внимание уделяется исследованию провоспалительных цитокинов [4].

Цель исследования: изучить уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

В исследование методом «поперечного среза» включены пациенты, находя-

щиеся под наблюдением в Центре ДСТ (64 пациента, 50% мужчин, 50% женщин) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $30,5 \pm 0,8$ года). Диагноз генетически детерминированных (не синдромных) форм ДСТ выставлялся согласно Национальным рекомендациям [5].

Оценка трофологического статуса осуществлялась на основании показателей, входящих в «шкалу пищевого статуса организма» [6]. Пациенты с ДСТ с учетом характеристик трофологического статуса были разделены на две группы: I группа — 34 пациента с признаками недостаточности питания, II группа — 30 пациентов без признаков недостаточности питания. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты с ДСТ и недостаточностью питания (I группа) имели меньшие показатели массы тела (ИМТ), индекса массы тела, толщины кожно-жировой складки над трицепсом. Концентрация лейкоцитов в I группе была ниже $5,75 \pm 0,21$, по сравнению со II группой — $6,75 \pm 0,12$ и группой контроля — $6,8 \pm 0,11$ ($p = 0,036$;

$p = 0,435$ соответственно). В I группе отмечено снижение уровня лимфоцитов, других статистически значимых отклонений от нормы в гемограмме не зарегистрировано. Группу контроля составили 30 пациентов без ДСТ, сопоставимые по полу и возрасту (табл. 1).

Определение уровня провоспалительных цитокинов проводилось с использованием соответствующих тест-систем для иммуноферментного анализа планшетным фотометром iMark (Biorad), с использованием тест-систем ИФА-БЕСТ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Исследование показало, что уровень ИЛ-1 и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ и низкой массой тела был выше, а уровень СРБ — ниже, чем у пациентов II группы и группы контроля, уровень ФНО- α — ниже, чем у пациентов II группы, но выше, чем у контрольной группы (табл. 2).

¹ Контактная информация:
Lyalykova@rambler.ru

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа (n = 34)	II группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	P
	M ± m	M ± m	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	> 0,053
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	> 0,052
Альбумин, г/л	34,0 ± 0,23	33,5 ± 0,49	33,5 ± 0,49	> 0,056
Лимфоциты, %	14,0 ± 0,88	27,0 ± 0,77	25,5 ± 0,69	< 0,005
Лейкоциты	5,75 ± 0,21	6,75 ± 0,12	6,8 ± 0,10	< 0,036

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

Таблица 2

Уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Показатель	I группа (n = 34)	II группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	P
СРБ	1,8670 ± 1,192458	3,5183 ± 0,692333	4,2110 ± 1,921527	< 0,01
ИЛ-1	8,0105 ± 0,835119	7,2864 ± 0,400102	6,7880 ± 0,666224	< 0,02
ИЛ-6	1,5910 ± 0,179337	1,3585 ± 0,151313	1,1580 ± 0,373585	< 0,01
ФНО-α	11,7635 ± 1,412267	13,0370 ± 1,798457	9,7135 ± 1,255515	< 0,01

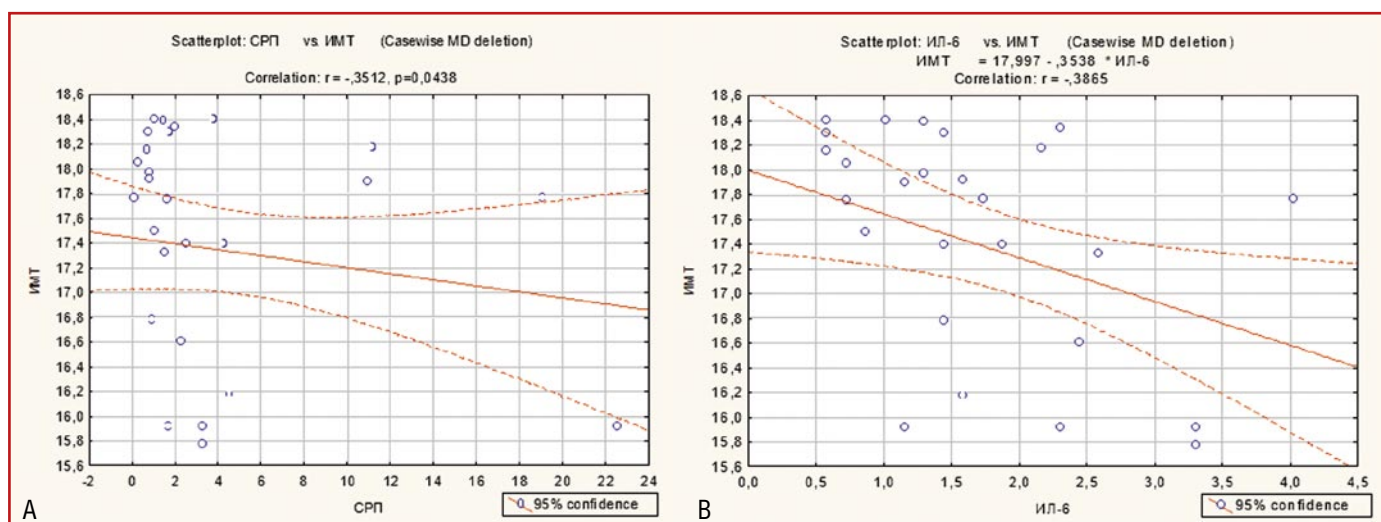
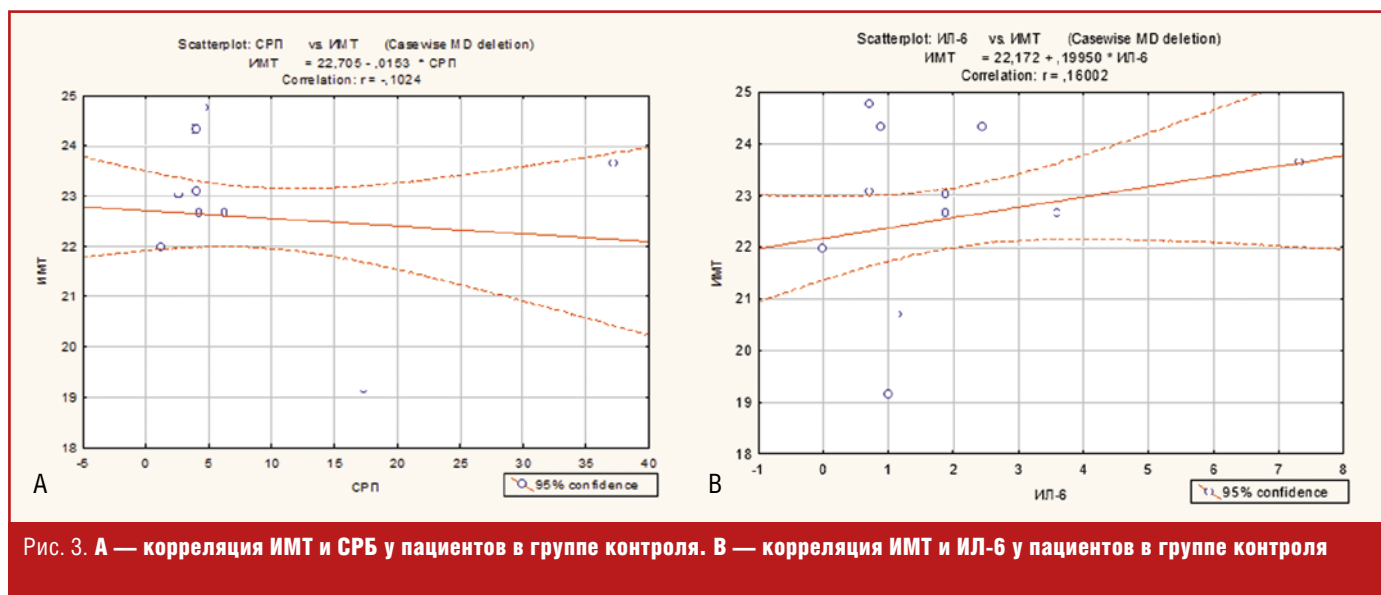
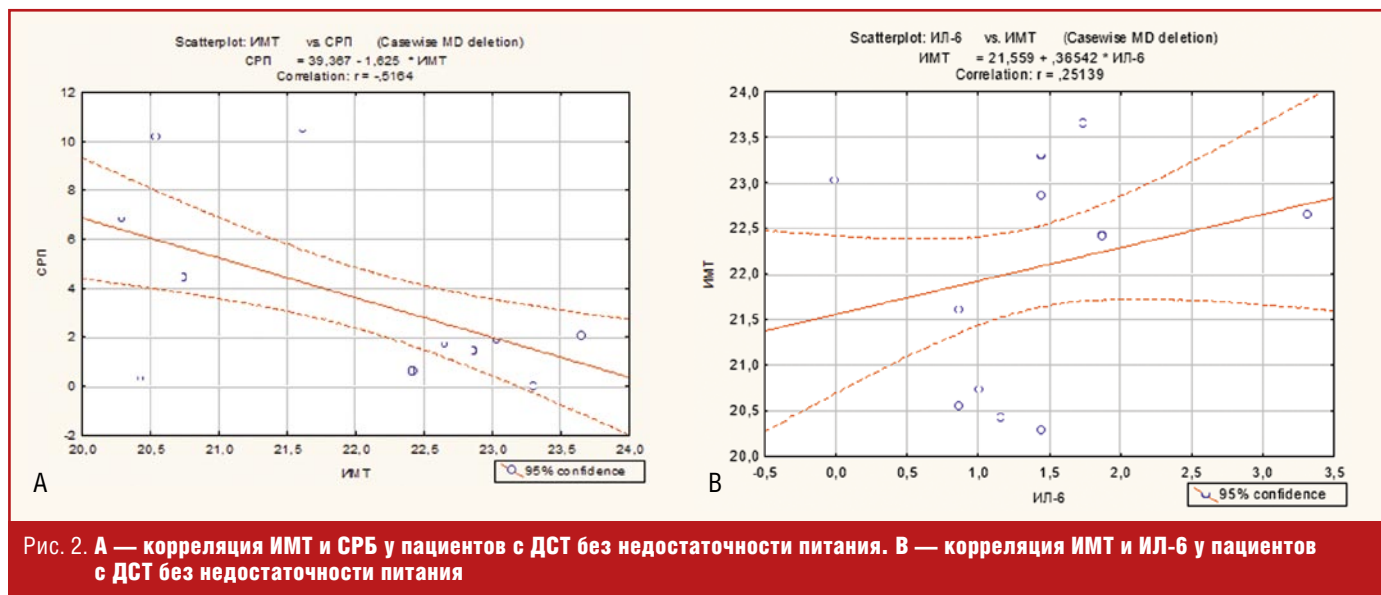


Рис. 1. А — корреляция ИМТ и СРБ у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания. В — корреляция ИМТ и ИЛ-6 у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная обратная корреляционная связь средней силы между ИМТ и СРБ у пациентов с ДСТ, как недостаточностью питания — $r = -0,35$, $p = 0,0438$ (рис. 1), так и с нормальной массой тела — $r = -0,52$, $p = 0,0327$ (рис. 2А), в группе контро-

ля достоверных связей не обнаружено (рис. 3А). У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания имелась обратная достоверно значимая корреляционная связь ИМТ с ИЛ-6 — $r = -0,39$, $p = 0,0041$ (рис. 1В), чего не наблюдалось во второй группе и группе контроля (рис. 2В и 3В соответственно).

Помимо этого среди пациентов с ДСТ и недостаточностью питания обнаружена прямая достоверная корреляционная связь ФНО-α с концентрацией лейкоцитов — $r = 0,41$, $p = 0,0381$ (рис. 4А), причем с лимфоцитами (один из стандартных показателей недостаточности пита-



ния) связей не обнаружено (рис. 4В). У пациентов с ДСТ без недостаточности питания прослеживалась достоверная прямая корреляционная связь с ИЛ-1 и уровнем лейкоцитов ($r = 0,39$, $p = 0,0449$) (рис. 5А). В группе контроля корреляционных связей между провоспалительными цитокинами и концентрацией лейкоцитов и лимфоцитов обнаружено не было.

Показатели корреляционного анализа (концентрация лейкоцитов, лимфоцитов и ФНО- α , ИЛ-1) у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Таким образом, исследование показало, что у пациентов с ДСТ имеется дисбаланс провоспалительных цитокинов и СРБ. У пациентов с ДСТ и недостаточностью питания уровень

ИЛ-1, ИЛ-6 выше, чем у пациентов II группы и группы контроля, а уровень СРБ и ФНО- α — ниже.

Выявлена взаимосвязь ИЛ-6 с тяжестью недостаточности питания при ДСТ. У пациентов с ДСТ и низкой массой тела прослеживается связь между концентрацией лейкоцитов и ФНО- α , а у пациентов с нормальной массой тела — лейкоцитов и ИЛ-1. В свою очередь в группе контроля корреляционных связей между провоспалительными цитокинами и концентрацией лейкоцитов обнаружено не было. Это может свидетельствовать об отсутствии патологического процесса у практически здоровой группы контроля и является идентификатором состояния, связанного с дисбалансом энергетического обмена в организме.

Высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-6 у пациентов с ДСТ и недостаточностью пита-

ния (в 2 раза выше, чем в контрольной группе) при низких показателях СРБ может свидетельствовать о вялотекущем латентном воспалительном процессе, а также о риске развития иммунопатологических состояний, включая ранние стадии аутоиммунных и аллергических заболеваний еще до появления клинических проявлений.

У пациентов с дисплазией соединительной ткани и низкой массой тела прослеживается взаимосвязь уровня лейкоцитов и ФНО- α (значимая средней силы положительная корреляционная связь), у пациентов с дисплазией соединительной ткани и нормальной массой тела — уровня лейкоцитов и ИЛ-1 (значимая средней силы обратная корреляционная связь). В свою очередь, в группе контроля корреляционных связей между уровнем цитокинов и концентрацией лейкоцитов не выявлено. Изменения ИЛ-6 отра-

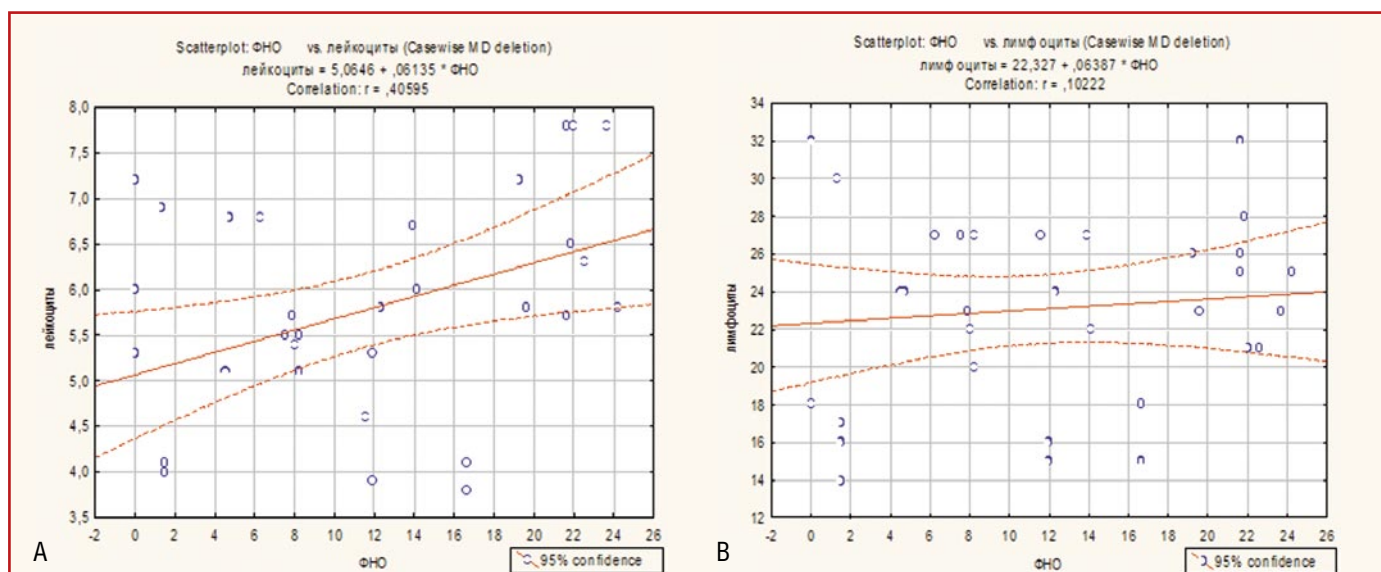


Рис. 4. А — корреляция уровня лейкоцитов и ФНО-α у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания. В — корреляция уровня лимфоцитов и ФНО-α у пациентов с ДСТ и недостаточностью питания

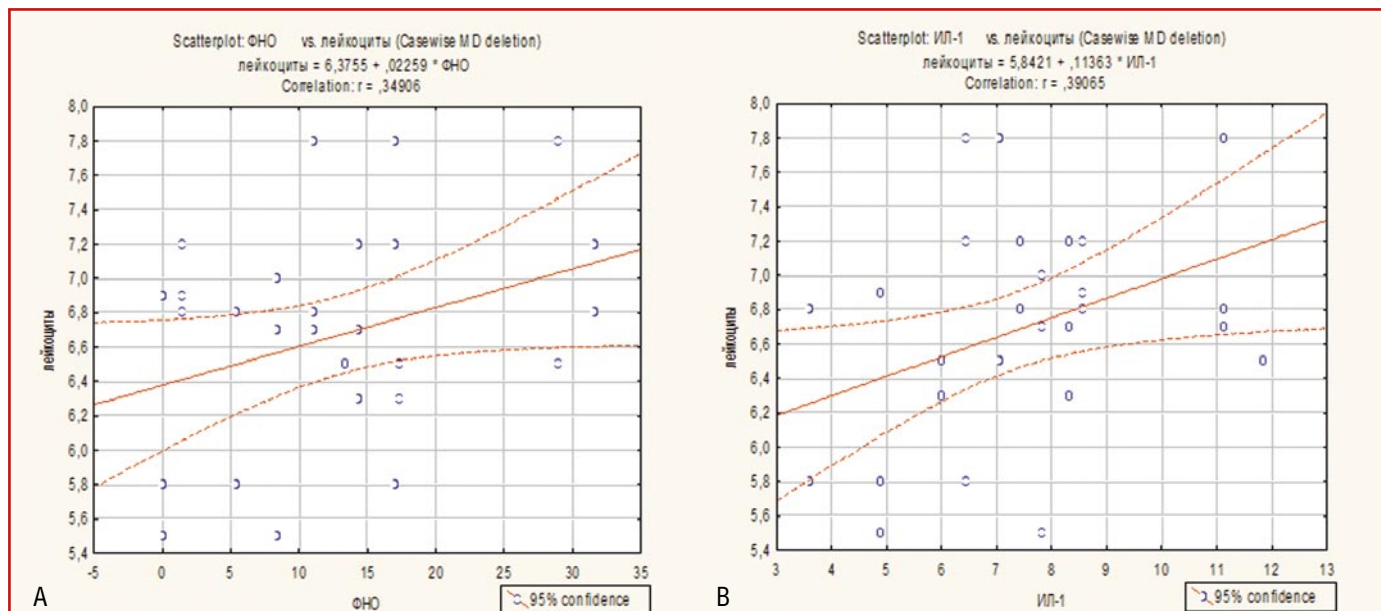


Рис. 5. А — корреляция уровня лейкоцитов и ФНО-α у пациентов с ДСТ без недостаточности питания. В — корреляция уровня лимфоцитов и ФНО-α у пациентов без недостаточности питания

жают степень недостаточности питания у лиц с дисплазией соединительной ткани и могут использоваться в качестве критерия ее тяжести. Корреляция уровня ФНО-α и ИЛ-1 с уровнем лейкоцитов у пациентов с ДСТ позволяет рекомендовать исследование указанных цитокинов у лиц с дисплазией соединительной ткани. Корреляции количества лейкоцитов при недостаточности питания с уровнем ФНО-α, а при нормальной массе тела — с уровнем ИЛ-1 могут свидетельствовать о риске различных осложнений (инфекционных — при высоком уровне лейкоцитов и ИЛ-1 или онкологических — при

низком уровне лейкоцитов и ФНО-α), диктуя необходимость исследований предиктивной значимости указанных маркеров. ■

Литература

- Berthelot, Kaplan M. S., Feeny D. H., McFarl B., Ross N. A. // Obesity. 2009. Doi: 10.1038/oby.2009.191.
- 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.
- 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.
- Bouillanne O., Dupont-Belmont C., Hay P. // Nature. 2011.
 - Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 76 с.
 - 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).

Кардиоваскулярные, ренальные и нейропсихические побочные эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*

А. И. Дядык, доктор медицинских наук, профессор

Т. Е. Куглер¹, кандидат медицинских наук

Донецкий НМУ им. Максима Горького, Донецк

Резюме. В обзоре рассматриваются кардиоваскулярные, ренальные и нейропсихические осложнения, связанные с приемом антибиотиков и ингибиторов протонной помпы, входящих в схемы эрадикации *Helicobacter pylori*. Приведенные данные являются основанием для предварительной оценки и контроля во время проведения терапии факторов кардиоваскулярного, нейропсихического и ренального рисков.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикация, кларитромицин, ингибиторы протонной помпы, кардиоваскулярный риск, психоз, острый интерстициальный нефрит.

Abstract. The review provides cardiovascular, renal and neuropsychiatric adverse events associated with antibiotic and proton pump inhibitors treatment in *Helicobacter pylori* eradication. These data are the basis for preliminary assessment and control of cardiovascular, neuropsychic and renal risks.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication, clarithromycin, proton pump inhibitors, cardiovascular risk, psychosis, acute interstitial nephritis.

Высоковирулентные штаммы бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), обладающие выраженной уреазной активностью, играют важную роль в развитии гастродуоденального воспаления, язвенной болезни и рака желудка. В связи с этим в последние два десятилетия в клинической практике широко используются подходы, направленные на эрадикацию *H. pylori*.

В современных рекомендациях обязательными показаниями к проведению эрадикации служат [1–3]:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- MALT-лимфома желудка низкой степени злокачественности;
- гастропатия, вызванная приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в том числе ацетилсалициловой кислоты;
- состояния после перенесенной операции по поводу рака желудка.

Дополнительными показаниями к антихеликобактерной терапии считаются *H. pylori*-ассоциированный гастрит (в том числе атрофический);

функциональная диспепсия; отягощенный семейный анамнез по раку желудка у родственников первой линии; длительный прием НПВС, в том числе ацетилсалициловой кислоты (особенно у пациентов с язвенным анамнезом); железодефицитная анемия неясной этиологии, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и дефицит витамина B₁₂ [1–4].

Для проведения эрадикации *H. pylori* используются различные схемы. В качестве первой линии антихеликобактерной терапии в регионах с низкой резистентностью (< 15%) к кларитромицину применяется тройная схема эрадикации, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин. При аллергии на антибиотики пенициллинового ряда вместо амоксицилина используется метронидазол. В регионах с высокой резистентностью (> 15%) к кларитромицину рекомендуются два варианта четырехкомпонентной терапии — с препаратами висмута (висмут, ИПП, тетрациклин, метронидазол) или без них (ИПП, амоксициллин, кларитромицин, метронидазол) [1, 3].

Среди резервных препаратов терапии второй или третьей линии эрадикации могут быть использованы

левофлоксацин, фуразолидон или рифабутин. Схема лечения третьей линии должна основываться на определении антибиотикорезистентности *H. pylori* [1, 3].

Приведенные выше схемы используются с различной продолжительностью (от 7 до 14 дней). При увеличении продолжительности эрадикационной терапии (более 7 дней) отмечено повышение ее эффективности, но увеличение частоты побочных эффектов [5].

В последние годы активно обсуждается проблема побочных эффектов, развивающихся при проведении эрадикации *H. pylori*. К сожалению, этому уделяется неоправданно мало внимания. Сегодня мы располагаем ограниченным числом рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных изучению неблагоприятных последствий различных схем антихеликобактерной терапии. Сложность этой проблемы также объясняется использованием трех или четырех препаратов, каждый из которых может приводить к осложнениям. Кроме того, риск их развития зависит от продолжительности лечения.

Сказанное объясняет неоднозначность данных о частоте неблагоприятных

¹ Контактная информация:
kugler2@mail.ru

ятных последствий эрадикации. При стандартной тройной 7-дневной терапии частота побочных эффектов, по данным многоцентрового исследования J. Misiewicz, составила 53,3% [6]. Наиболее частые побочные эффекты согласно Кокрановскому метаанализу [5] — это диарея, металлический привкус во рту, абдоминальная боль, тошнота и рвота, головная боль, стоматит, кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, глоссит, изжога, вздутие живота, астения, анорексия, головокружение, сухость во рту, жажда, лихорадка, дизурия, кандидоз, герпетическая инфекция, конъюнктивит, вагинит. Причем частота осложнений значительно повышалась при увеличении длительности эрадикационной терапии с 7 до 14 дней (15,5% против 19,4%; отношение рисков (ОР) = 1,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,37). При использовании эрадикационных схем второй и третьей линий неблагоприятные последствия носили более серьезный характер. Так, применение фторхинолонов сопровождалось развитием тендинитов и токсических гепатитов [4]. Сообщается о развитии лейкопении, вследствие миелосупрессии, у 25% пациентов, получавших рифабутин [7, 8].

В ряде публикаций приводятся данные о развитии серьезных побочных эффектов при назначении антибиотиков и ИПП, входящих в трех- и четырехкомпонентные схемы эрадикационной терапии, к которым относятся кардиоваскулярные, ренальные и нейropsychические.

Кардиоваскулярные побочные эффекты

В крупном популяционном исследовании 2016 г. A. Wong и соавт. [9] провели сравнительную оценку кардиотоксических эффектов кларитромицина ($n = 108988$) и амоксициллина ($n = 217793$), используемого в различных схемах эрадикационной терапии. Применение кларитромицина ассоциировалось с увеличением риска развития инфаркта миокарда, аритмии и внезапной сердечной смерти. Всего было зарегистрировано 1999 случаев инфаркта миокарда и 712 — аритмии. Скорректированная разница относительного риска развития кардиоваскулярного осложнения при сравнении кларитромицина и амоксициллина составила 1,9 дополнительного случая инфаркта миокарда (95% ДИ 1,3–2,68), 0,2 случая аритмии (95% ДИ 0,04–0,49)

и 0,95 случая внезапной сердечной смерти (95% ДИ 0,51–1,51) из расчета на 1000 пациентов. Применение кларитромицина характеризовалось увеличением риска пролонгации интервала QT и различных аритмий (в том числе жизнеопасных по типу *torsades de pointes*). Авторы данного исследования обоснованно рекомендуют перед назначением кларитромицина оценивать у пациентов риск кардиоваскулярных осложнений.

По мнению A. Kwok и соавт. [10] левофлоксацин, использующийся в схемах второй и третьей линий эрадикации, менее кардиотоксичен, чем кларитромицин, но его не следует применять у лиц с исходно пролонгированным интервалом QT или с анамнестическим указанием на жизнеопасные аритмии у родственников первой линии.

В ряде крупномасштабных когортных исследований было установлено развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, аритмии) при применении различных представителей ИПП. Так, в популяционном исследовании M. Charlot и соавт., включавшем 56406 больных, выписанных из стационара после перенесенного инфаркта миокарда, в течение следующего месяца отмечено увеличение на 30% частоты кардиоваскулярной летальности, повторных инфарктов миокарда и инсультов среди пациентов, принимавших ИПП [11].

В 2015 г. N. Shah и соавт. [12] опубликовали результаты анализа медицинской документации 2,9 млн человек. Показано наличие связи между применением ИПП и развитием инфаркта миокарда, независимо от возраста и приема клопидогрела у лиц без высокого кардиоваскулярного риска (отношение шансов (ОШ) = 1,16, 95% ДИ 1,09–1,24). В то же время в ряде других метаанализов не установлено связи ИПП с кардиоваскулярными осложнениями [13].

В опубликованном в 2016 г. обзоре литературы, посвященном влиянию ИПП на сердечно-сосудистую систему, R. A. Sukhovshin и J. P. Cooke пришли к заключению, что применение ИПП сопряжено с риском развития различных кардиоваскулярных осложнений, что можно объяснить снижением биодоступности оксида азота и дисбалансом электролитов [14]. Приведенные данные являются основанием для оценки кардиоваскулярного риска при

планировании проведения антихеликобактерной терапии.

Нейropsychические расстройства

N. Neufeld и соавт. [15] провели анализ литературы с 1946 по 2016 г., посвященный возникновению нейropsychических расстройств, развившихся после приема антибиотиков, используемых в различных схемах эрадикационной терапии. Частота их составила 17,3% случаев. Они включали дискоординацию, астенизацию, парестезии, головокружение, головную боль, мигрень, депрессию, склонность к суициду, галлюцинации, кошмарные сновидения, судороги (в том числе генерализованные тонико-клонические), расстройство речи и тремор. Авторы данного исследования вполне обоснованно предлагают в повседневной практике использовать стандартизованные шкалы оценки симптомов нейropsychических расстройств для мониторинга побочных эффектов антибиотиков, применяемых в схемах эрадикации.

О риске развития нейropsychических расстройств при применении кларитромицина (как компонента антихеликобактерной терапии) сообщили A. Wong и соавт. [16]. Так, у 1824 из 66559 больных, получавших кларитромицин, были впервые зарегистрированы эпизоды психических или когнитивных нарушений. Отмечено четырехкратное увеличение частоты нейropsychических расстройств, включавших психоз, депрессию и бессонницу во время 14-дневной антихеликобактерной терапии, по сравнению с таковыми до ее проведения или после окончания (ОР = 4,12, 95% ДИ 2,94–5,76).

О возможности развития галлюцинаций при применении кларитромицина указывают эксперты Всемирной организации здравоохранения и Федерального управления по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) [17]. Механизм действия, определяющий нейropsychические эффекты кларитромицина, остается недостаточно изученным. Предлагается ряд гипотез, включающих прямое токсическое воздействие на центральную нервную систему его активного метаболита (14-гидроксикларитромицина), изменение метаболизма кортизола, простагландина и других гормонов, а также взаимо-

действие с нейротрансмиттерами (глутамат и гамма-аминомасляная кислота) [17, 18].

Ренальные побочные эффекты

В последние годы отмечается существенное увеличение распространенности острого интерстициального нефрита (ОИН), обусловленного применением различных лекарственных препаратов, так называемого медикаментозного ОИН. Ведущее место в его развитии отводится антибиотикам, НПВС и ИПП [19–23].

ОИН является одной из ведущих причин острого повреждения почек (ОПП), а следовательно, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и возможной хронизацией патологического процесса, обозначаемого как «хроническая болезнь почек» (ХБП) [24–26].

Первое сообщение о развитии ОИН при приеме ИПП опубликовано в 1992 г. [27]. В течение последних нескольких лет в Канаде, Соединенных Штатах и Новой Зеландии были проведены масштабные популяционные исследования, результаты которых подтвердили повышенный риск развития ОИН и ОПП при назначении ИПП [28–31].

Так, D. Klepser и соавт. [29] опубликовали данные страховых компаний, включавших 184 480 больных, получавших ИПП. Для оценки ассоциации между приемом ИПП и развитием ОПП была использована модель логистической регрессии. Установлено, что применение ИПП ассоциировалось с двукратным увеличением частоты развития ОПП (ОШ = 2,25, ДИ 1,09–4,62, $p = 0,027$). Аналогичным образом M. Blank и соавт. [30] продемонстрировали пятикратное увеличение риска развития ОИН при приеме ИПП на основании анализа медицинской документации 572 661 больного.

T. Antoniou и соавт. [31] проанализировали данные 290 592 больных старше 66 лет, получавших ИПП, и такое же количество лиц группы контроля. Частота развития ОПП (13,49 против 5,46; ОР = 2,52, 95% ДИ 2,27–2,79) и ОИН (0,32 против 0,11; ОР = 3,00, 95% ДИ 1,47–6,14) из расчета на 1000 человеко-лет оказалась существенно выше в группе больных, получавших ИПП, в сравнении с контролем. Важно отметить, что прием ИПП был возобновлен у 59% пациентов после выписки из стационара, что свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей, касающейся связи приема ИПП с развитием ОИН.

Из этих пациентов 7,5% были повторно госпитализированы по поводу ОПП в последующие 120 дней.

B. Lazarus и соавт. [25], по данным проспективного когортного исследования, отметили увеличение риска развития ОИН и ХБП на 20–50% при назначении ИПП. Причем риск был специфичным и дозозависимым для ИПП. Использование H₂-блокаторов не сопровождалось риском развития ОИН и ХБП. Исследователи во главе с Y. Xie в 2017 г. [32] на основе базы данных 144 032 больных, получавших кислотосупрессивную терапию (125 596 — ИПП и 18 436 — H₂-блокаторы), показали, что, в сравнении с H₂-блокаторами, у лиц, получавших ИПП, отмечался риск снижения скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин (ОР = 1,19, 95% ДИ 1,15–1,24). Авторами выявлена тесная ассоциация между применением ИПП и риском развития ХБП.

Клинические проявления ИПП-индуцированного ОИН варьируют от классического аллергического варианта, протекающего с триадой симптомов (лихорадка, сыпь, эозинофилия), до субклинического течения. По данным различных исследований, только в 10% случаев развивается сыпь, у 1/3 пациентов отмечается эозинофилия, у 1/2 — лихорадка. Классическая реакция гиперчувствительности замедленного типа наблюдается менее чем в 10% случаев. Чаще имеют место неспецифические симптомы, включающие усталость и тошноту в 39% случаев и слабость в 22%. В анализах мочи выявляется минимальная или умеренная протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия [28]. Нарушение почечной функции, требующее проведения гемодиализа, отмечено в 40% случаев [22].

Оценивая больного, получающего ИПП, при наличии повышения сыровоточных уровней креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации, клиницист должен помнить о возможности развития ОИН через различные промежутки времени после начала приема ИПП. Временной интервал до появления симптомов довольно вариабелен (от 1 недели до 9 месяцев, в среднем 9,9 недели), в отличие от 10–14-дневного продромального периода, наблюдаемого при использовании ряда других лекарственных препаратов [28]. «Золотым» стандартом в диагностике ОИН является прижизненное морфологическое исследование почек [19, 21, 27, 28].

Применение антибиотиков также сопряжено с риском развития ОИН и ОПП. Показано снижение функции почек при применении амоксициллина, являющегося одним из компонентов стандартной тройной антихеликобактерной терапии [33, 34]. B. S. Sheu и соавт. [34] у пациентов с ХБП провели сравнительную оценку эффективности и безопасности двух схем эрадикационной терапии, включавших кларитромицин, лансопризол, метронидазол и кларитромицин, лансопризол, амоксициллин. Применение амоксициллина сопровождалось развитием ОПП в 18% случаев. Терапия, включавшая метронидазол, превосходила по эффективности (84% и 66%, $p < 0,05$) и имела значительно меньше побочных эффектов: частота развития ОПП — 2% (ОР = 0,128; 95% ДИ 0,016–0,979). Авторы данного исследования пришли к заключению о неприемлемости применения амоксициллина при проведении эрадикационной терапии у больных с ХБП в связи с его нефротоксическими эффектами.

Заключение

Риск развития побочных эффектов (в том числе жизнеопасных), наблюдаемый при проведении антихеликобактерной терапии, требует строгого подхода к ее проведению. К сожалению, в широкой клинической практике эрадикация *H. pylori* проводится часто необоснованно. В данном контексте считаем уместным привести мнение авторитетных специалистов. Так, профессор M. J. Blaser (США) [35], длительно занимающийся изучением инфекции *H. pylori*, считает, что нередко на решение о проведении эрадикационной терапии, принимаемое врачами, оказывают влияние фармацевтические компании и представители прессы, «требующие» устранения *H. pylori* у всех больных, независимо от показаний.

Профессор A. Donzelli (Италия) [36] также утверждает, что коммерческий интерес нередко играет решающую роль при подходе к назначению антихеликобактерной терапии, что сопряжено с высоким риском неблагоприятных последствий (в том числе с ростом антибиотикорезистентности). По мнению M. J. Blaser и A. Donzelli, недостаточная информированность врачей о риске серьезных побочных эффектов эрадикационной терапии является одной из причин необоснованно частого ее назначения [35, 36].

Приведенные нами данные о развитии кардиоваскулярных, нейропсихических и ренальных побочных эффектов эрадикации обосновывают необходимость индивидуального подхода к назначению антихеликобактерной терапии, включающего тщательный сбор анамнеза (прием антибиотиков в предыдущие 3–6 месяцев и их переносимость). Кроме того, при назначении терапии необходимо оценить наличие у больного факторов кардиоваскулярного, нейропсихического и ренального рисков. С этой целью перед эрадикацией и во время лечения необходимо контролировать параметры, характеризующие состояние почек и их функцию (общеклиническое исследование мочи, уровень суточного креатинина, скорость клубочковой фильтрации), сердечно-сосудистой системы (стандартное ЭКГ, при необходимости холтеровское мониторирование), использовать шкалы для оценки симптомов нейропсихических расстройств. ■

Литература

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report // *Gut*. 2012; 61: 646–664.
2. Шентулин А. А. Инфекция *Helicobacter Pylori*: что еще, кроме заболеваний желудка? // *Клиническая медицина*. 2014; 5: 33–39.
3. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Ланина Т. Л., Шентулин А. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // *РЖГГК*. 2012. 22 (1): 87–89.
4. O'Connor A., O'Morain C., Ford A. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Nature reviews // Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 14: 230–240. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.195.
5. Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter Pylori* eradication (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 12: 1–409. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.
6. Misiewicz J. J. et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Lansoprazole Helicobacter Study Group // Gut*. 1997. 41: 735–739.
7. Gisbert J. P., Gisbert J. L., Marcoa S. et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1469–1474.
8. Gisbert J. P., Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012; 35: 209–221.
9. Wong A. et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study // *BMJ*. 2016; 352:1–11. DOI: 10.1136/bmj.h6926.
10. Kwok A., Lam T., Katelaris P., Leong R. W. *Helicobacter pylori* eradication therapy: indications, efficacy and safety // *Expert Opin. Drug Saf*. 2008; 7 (3): 271–281.
11. Charlot M., Ahlehoff O., Norgaard M. L., Jorgensen C. H., Sorensen R., Abildstrom S. Z. et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study // *Ann Intern Med*. 2010; 153 (6): 378–386. DOI: 10.7326/0003–4819–153–6–201009210–00005.
12. Shah N. H., LePendou P., Bauer-Mehren A., Ghebremariam Y. T., Iyer S. V., Marcus J. et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population // *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0124653. DOI: 10.1371/journal.pone.0124653.
13. Melloni C., Washam J. B., Jones W. S., Halim S. A., Hasselblad V., Mayer S. B. et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual anti-platelet therapy: systematic review // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8 (1): 47–55. DOI: 10.1161/circoutcomes.114.001177.
14. Sukhovshin R. A., Cooke J. P. How May Proton Pump Inhibitors Impair Cardiovascular Health? // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2016. E-pub. DOI: 10.1007/s40256–016–0160–9.
15. Neufeld N. Acute Neuropsychiatric Symptoms Associated With Antibiotic Treatment of *Helicobacter Pylori* Infections: A Review // *Journal of Psychiatric Practice*. 2017; 23 (1): 25–35.
16. Wong A. et al. Association Between Acute Neuropsychiatric Events and *Helicobacter pylori* Therapy Containing Clarithromycin // *JAMA Intern Med*. 2016; 176 (6): 828–834. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1586.
17. Abouesh A., Stone C., Hobbs W. R. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports // *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22 (1): 71–81.
18. Bandettini di Poggio M., Anfosso S., Audenino D., Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults // *J Clin Neurosci*. 2011; 18 (3): 313–318.
19. Baker R. Acute tubulointerstitial nephritis: overview. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (4 ed.) Section 4. Chapter 83: 669–677.
20. Geevasinga N., Coleman P. L., Webster A. C., Roger S. D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006. 4 (5): 597–604.
21. Kelly C., Neilson E. *Tubulointerstitial diseases. Brenner and Rector's the Kidney* edited by Karl Skorecki et al. Elsevier, 10 edition. 2016. Chapter 36: 1209–1230.
22. Krishnan N., Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis // *Kidney Diseases*. 2015. 9: 3–13.
23. Leonard Ch. et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury // *Pharmacoeconomics and drug safety*. 2012. 21: 1155–117227.
24. Arora P. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease // *BMC Nephrology*. 2016. 17: 112.
25. Lazarus B., Chen Y., Wilson F. P. et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease // *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 238–246.
26. Coca S. et al. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis // *Kidney Int*. 2012, March; 81 (5): 442–448. DOI: 10.1038/ki.2011.379.
27. Ruffenach S. J., Siskind M. S., Lien Y. H. Acute interstitial nephritis due to omeprazole // *Am J Med*. 1992. 93 (4): 472–473.
28. Moledina D. G., Perazella M. A. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD // *J Nephrol*. 2016; 29: 611–616.
29. Klepser Donald G., Collier Dean S., Cochran Gary L. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case–control study // *BMC Nephrology*. 2013; 14: 150.
30. Blank M. L., Parkin L., Paul C., Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use // *Kidney Int*. 2014; 86: 837–844.
31. Antoniou T., Macdonald E. M., Hollands S. et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study // *CMAJ Open*. 2015; 3: E166–171.
32. Xie Y. et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury // *Kidney International*. 2017. E-pub: 1–13. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.021.
33. Fritz G., Barner C., Schindler R. et al. Amoxicillin-induced acute renal failure // *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1660–1662.
34. Sheu B. S., Huang J. J., Yang H. B., Huang A. H., Wu J. J. The selection of triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in chronic renal insufficiency // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17: 1283–1290.
35. Blaser M. J. Science, medicine, and the future. *Helicobacter pylori and gastric diseases // BMJ*. 1998; 316: 1507–1510.
36. Donzelli A. *Helicobacter pylori* Eradication? // *Gastroenterology*. 2016; 151 (4): 773–774.

Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения

И. Е. Хорошилов, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Саркопения достаточно часто встречается в клинической практике. Она является независимым фактором риска развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих. Предупреждение саркопии и перехода ее в кахексию является основной задачей лечения у различных категорий больных, поскольку кахексию проще не допустить, а в необратимой стадии кахексия практически неизлечима.

Ключевые слова: саркопения, недостаточность питания, кахексия, энтеральное питание, анаболическая терапия.

Abstract. Sarcopenia is quite common in clinical practice. It is an independent risk factor for development of complications. Sarcopenia prevention and prevention of its transition into cachexy is a basic problem of treatment in different categories of patients, because cachexy is easier to prevent, and at irreversible stage cachexy is almost incurable.

Keywords: sarcopenia, malnutrition, cachexy, enteral nutrition, anabolic therapy.

Многие заболевания, как острые, так и хронические, сопровождаются непреднамеренной потерей массы тела. Результатом этого может быть развитие недостаточного питания или истощения. Согласно определению, недавно предложенному Европейским обществом по клиническому питанию (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN, 2015), недостаточным питанием называется состояние, при котором в результате недостаточного поступления в организм или усвоения в нем питательных веществ отмечаются изменения в компонентном составе организма, в частности снижение тощей массы тела, приводящие к нарушению физических и психических функций организма, ухудшающие клинический исход заболевания [1]. Ранее нами было предложено похожее определение недостаточности питания как «патологического состояния, обусловленного несоответствием поступления и расходов питательных веществ, приводящим к снижению массы тела и изменению компонентного состава организма» [2].

Компонентный состав организма в упрощенном виде состоит из двух

частей — жировой массы и так называемой «тощей» или безжировой массы. При углубленном рассмотрении состав тощей массы неоднороден, в нее входят вода, мышечная масса, кости, кожа, внутренние органы [3].

Возможности детального анализа компонентного состава тела раньше были весьма ограничены. В настоящее время диагностические возможности существенно расширились. Для анализа многокомпонентного состава организма используются такие инструментальные и высокотехнологичные методы, как биоимпедансометрия, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, рентгеновская абсорбциометрия, денситометрия и др. Они позволяют как качественно, так и количественно оценить точное содержание жира, мышечной массы, костей, воды в различных частях организма. Недавно был разработан метод периферической количественной компьютерной томографии [4, 5].

Благодаря новым техническим возможностям сегодня стало возможно оценить влияние изменений отдельных компонентов состава организма на течение и исход заболеваний. Было установлено, что снижение мышечной массы тела имеет большее прогностическое значение, чем изменения в количестве жировой ткани. Также было показано, что изменения в тощей

и мышечной массе тела у больных часто опережают снижение общей массы тела.

В настоящее время определяющее значение в оценке тяжести, динамике течения и прогнозе заболевания имеет наличие и степень выраженности мышечного истощения (саркопии) у больных. Термин «саркопения» (от греческих слов *sarx* — мясо, плоть и *penia* — недостаток) был предложен профессором из США Ирвином Розенбергом (Irwin Rosenberg) в 1988 г. [6]. Предлагались и другие термины, обозначающие дефицит мышечной массы: миопения, кратопения, динапения и др. [7, 8].

Согласно Европейскому консенсусу по саркопии (2010), под этим термином понимают уменьшение мышечной массы тела и снижение функции мышц (силы и производительности), обусловленные возрастными нейрогормональными сдвигами, нарушениями питания или мышечным катаболизмом [9, 10].

В сентябре 2016 г. диагноз «саркопения» был официально включен в дополненную 10-ю международную классификацию болезней (МКБ-10) под кодом M 62.84 [11].

Причины развития саркопии разнообразны. Она может возникнуть вследствие естественных инволютивных (старческих) изменений в организме, длительного голодания,

Таблица 1

Частота встречаемости недостаточности питания и саркопении при различных заболеваниях

Виды патологии	Недостаточность питания	Саркопения
Хроническая сердечная недостаточность	10	20
Хронические обструктивные болезни легких	10–18	20–27
Цирроз печени	1	18–50
Рак легких	3–12	31–61
Ревматоидный артрит	1	9–22

Таблица 2

Быстрый скрининг на наличие саркопении (шкала SARC-F)

Сила	Трудность в поднятии и переносе груза в 4,5 кг	Нет = 0 Редко = 1 Часто = 2
Ходьба	Трудность в ходьбе по комнате	Нет = 0 Редко = 1 Часто = 2
Вставание с кровати	Трудность вставания с кровати	Нет = 0 Редко = 1 Часто = 2
Подъем по лестнице	Трудность в подъеме по лестнице на 1 пролет (10 ступеней)	Нет = 0 Редко = 1 Часто = 2
Падения	Количество падений за год	Нет = 0 1–3 раза = 1 4 раза и > = 2

Таблица 3

Инструментальные критерии диагностики саркопении

Метод	Критерии	Женщины	Мужчины
Калиперометрия	Площадь мышц плеча, см ²	< 18	< 32
Биоимпедансный анализ	Индекс тощей массы тела, кг/м ²	< 15	< 17
DXA	Скелетно-мышечный индекс, кг/м ²	< 5,45	< 7,26
MPT, КТ	Поясничный скелетно-мышечный индекс, см ² /м ²	< 39	< 55

нарушений питания, мальабсорбции и т. п. Саркопения часто наблюдается при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся недостаточностью кровообращения, хронических болезнях легких с дыхательной недостаточностью, тяжелых поражениях печени и почек (циррозы, нефриты и т. п.), нейродегенеративных заболеваниях (болезнях Альцгеймера, Паркинсона, рассеянном склерозе и др.), различных видах рака, а также при кахексии любого происхождения. Кроме того, саркопения развивается при длительном постельном режиме, малоподвижности, в невосполнении (у космонавтов), а также при дефиците стероидных половых гормонов, в частности тестостерона, а также гормона роста.

Саркопения часто встречается в клинической практике [12]. Так, при хронических сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваниях распространенность саркопении в 2 раза выше, а при циррозах печени — в 18–50 раз выше, чем недостаточности питания (табл. 1).

По оценкам международных экспертов, саркопения станет к 2045 г. общемировой проблемой [13]. Это связано со старением населения нашей планеты, увеличением продолжительности жизни, а следовательно, числа лиц пожилого и старческого возраста. По оценкам международных экспертов, число пожилых людей в мире с 2000 по 2050 гг. возрастет с 600 млн до 2 млрд человек. Распространенность саркопении в мире при этом вырастет на 70% — с 19 млн (в 2016 г.) до 32 млн человек (в 2045 г.).

В патогенезе развития саркопении у больных, находящихся как в стационарах, так и на дому, имеет место так называемый «порочный круг», когда заболевание и постельный режим сопровождаются потерей аппетита и развитием нарушений питания, в частности саркопении, а она, в свою очередь, приводит к снижению двигательной активности, постельному режиму и потере аппетита (рис. 1).

В последнее время установлено, что саркопения имеет определенное зна-

чение для прогноза течения и исхода заболевания, особенно у тяжелобольных. Показано, что за 10 суток нахождения больного в отделении реанимации он теряет около 17% массы мышц бедра. При этом величина снижения мышечной массы прямо коррелирует с тяжестью полиорганной недостаточности. При потере от 5% до 10% массы мышц отмечается нарушение функции одного органа, от 10% до 20% — двух или трех органов, свыше 20% мышечной массы — четырех органов [14].

Таким образом, саркопения является независимым фактором риска развития осложнений, в том числе и жизнеугрожающих, таких как сепсис или полиорганная недостаточность. Установлено, что саркопения является независимым прогностическим фактором развития осложнений после радикальных операций при раке желудка и раке легких. В последнее время отмечается, что именно саркопения является основной причиной госпитализации, инвалидизации и смертности больных [15–17].

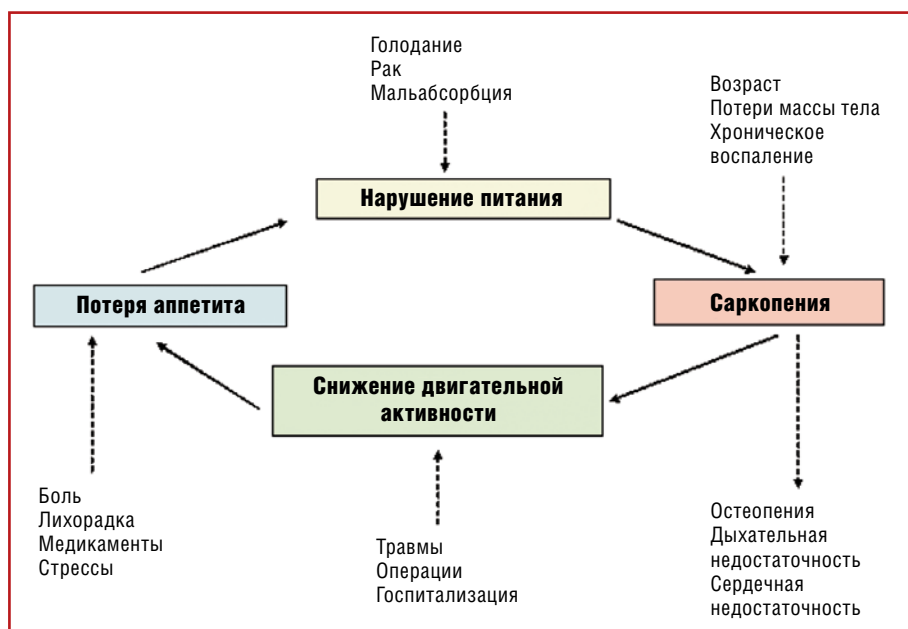


Рис. 1. Порочный круг ожирения

Если саркопения сопровождается критической потерей не только мышечной, но и жировой массы, она неизбежно переходит в форму кахексии (рис. 2) [18]. Под кахексией в настоящее время понимают тяжелое истощение, вызванное катаболизмом на фоне системной воспалительной реакции в организме [19]. Она наблюдается у многих пациентов с тяжелыми заболеваниями (сердечная, почечная, печеночная, раковая кахексии). Тяжелая кахексия характерна и для развернутой клинической картины СПИДа в 4-й и 5-й стадиях болезни [20].

При сочетании саркопии (потери мышц) с увеличением жировой

массы развивается так называемое «саркопеническое ожирение». Такая форма саркопии наблюдается часто у лиц с резко выраженным ожирением, у пожилых и у больных, длительно находящихся на постельном режиме. Так, в проведенном во Франции исследовании EPIDOS показано, что у лиц до 70 лет саркопеническое ожирение наблюдалось в 10–12% случаев, в то время как у лиц старше 80 лет — уже у 15–27% [21].

В настоящее время для диагностики саркопии используются скрининговые и инструментальные методы. При этом оценивают как размеры (объем) мышечной ткани в организме, так

и функцию мышц (мышечную силу и работоспособность). Для первичной скрининговой оценки наличия или отсутствия саркопии у больных сегодня используют достаточно простую шкалу оценки SARC-F [22]. В ней оцениваются такие показатели, как подъем груза, ходьба по комнате, вставание с кровати, подъем по лестнице, непроизвольные падения (табл. 2). Саркопения предполагается при наличии четырех и более баллов.

Для более точной диагностики наличия саркопии у пациентов используют такие инструментальные методы, как биоимпедансный анализ компонентного состава организма, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, рентгеновскую абсорбциометрию, а в последнее время — и ультразвуковое исследование [18, 23].

Наиболее простым способом оценить состояние мышц является измерение окружности плеча и толщины кожно-жировых складок с последующим расчетом окружности мышц плеча. Затем по специальным формулам можно вычислить площадь мышц плеча и общую мышечную массу тела. При всей доступности антропометрического метода он является наименее точным и достаточно субъективным, так как зависит от навыка и мастерства исследователя. Кроме того, состояние мышц плеча не всегда отражает общую мышечную массу, в частности, объем мышц нижних конечностей.

В настоящее время для оценки компонентного состава организма достаточно широко используют метод биоимпедансометрии. Он основан на измерении сопротивления при прохождении слабого электрического тока через ткани организма. С помощью современных аппаратов для биоимпедансометрии можно достаточно точно определить содержание тощей и мышечной массы тела, активной клеточной массы и общее содержание белка в организме. Наличие саркопии устанавливается с помощью индекса тощей массы тела (табл. 3).

Вторым по частоте использования в клинической практике инструментальным методом является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Этот метод является относительно недорогим и отличается небольшой лучевой нагрузкой на пациента. С его помощью можно определить так называемый скелетно-мышечный индекс, основанный на суммарном измерении мышечной

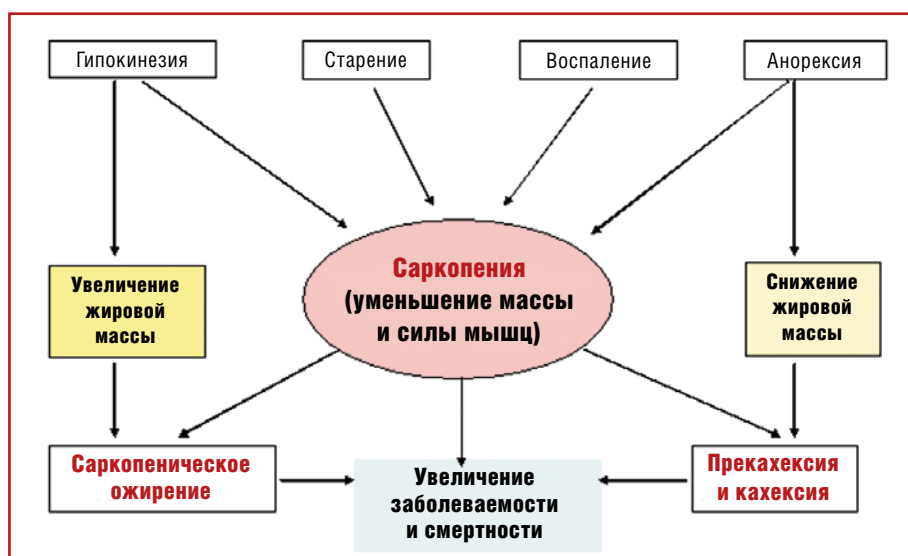


Рис. 2. Патогенез саркопии (по G. Biolo, 2014, с изменениями)

массы двух верхних и двух нижних конечностей.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии позволяют определить скелетно-мышечную массу на уровне третьего поясничного позвонка (L3) и оценить наличие или отсутствие саркопении, рассчитав так называемый поясничный скелетно-мышечный индекс (табл. 3). Кроме того, этими методами можно точно определить общую тощую массу тела [24].

Существенно снизить лучевую нагрузку на пациента позволяет метод периферической количественной компьютерной томографии (pQCT), при котором измеряется мышечный массив в одной конкретной конечности [25].

Ультразвуковым методом можно неинвазивно и без лучевой нагрузки для пациента точно измерить объем конкретной мышцы. Метод относительно недорог и может использоваться у лежачих больных [26].

Для оценки наличия или, наоборот, отсутствия саркопении необходимо оценить не только размеры, но и функцию мышц. Для этого используют динамометрию кистей рук, а в самое последнее время — и измерение силы мышц ног (квадрицепсов). Критерием снижения мышечной силы является выжимание ручным динамометром менее 30 кг для мужчин и менее 20 кг для женщин [23]. Важным показателем физической выносливости является скорость ходьбы. Для этого проводят 4-метровый тест. Критерием саркопении как у мужчин, так и у женщин является скорость ходьбы менее 0,8 м в секунду.

При наличии таких критериев, как снижение веса, саркопения, мышечная слабость (по динамометрии) и замедленная походка, устанавливается наличие синдрома «разбитости» (frailty syndrome) [27]. За рубежом для комплексной диагностики функционального состояния пациента и наличия или отсутствия саркопении проводят многоуровневый тест SARFRAIL [28].

До определенной стадии саркопения вполне обратима, за исключением возрастных инволютивных изменений. Для лечения саркопении используют усиленное белковое питание, стероидные и нестероидные анаболические средства, а также движение и физические упражнения.

Для профилактики и лечения саркопении необходимо увеличить синтез (анаболизм) и замедлить распад (катаболизм) белков в организме. С пищей в наш

организм ежедневно поступает около 50–100 г белка, в то время как синтезируется и распадается у взрослого человека около 300 г белка в сутки. Поскольку белково-энергетическая недостаточность и нарушение синтеза белка всегда имеют место при саркопении, необходимо увеличить потребление белка до 1,2–1,5 г на кг массы тела в сутки. Для этого в последнее время используется дополнительное энтеральное питание, назначаемое перорально в виде жидких питательных смесей, выпиваемых медленно, со скоростью 100–200 мл в течение часа, так называемый пероральный сипинг [29].

В качестве дополнительного энтерального питания применяются сбалансированные питательные смеси, обогащенные как растительным, так и животным (молочным) белком. Жировой их компонент представлен комбинацией нескольких видов растительных масел (рапсового, подсолнечного, соевого, кокосового) и рыбьего жира, а углеводы — мальтодекстрином с высоким содержанием полисахаридов в виде крахмала. Также они содержат все необходимые витамины, макро- и микроэлементы (кальций, цинк, медь, железо, йод, фтор, хром, марганец, молибден, селен). Примером таких смесей может быть энтеральное питание Нутрикомп.

Для преодоления анаболической резистентности используются возможности таргетной фармакотерапии. Используются нестероидные и стероидные анаболические средства. Поскольку мужской половой гормон тестостерон влияет на пролиферацию и дифференцировку мышечных клеток, увеличивая синтез и уменьшая распад белка, таким образом увеличивая мышечную массу, силу и производительность, применяются синтетические аналоги тестостерона — стероидные анаболические средства, например, нандролон (Ретаболил). Эти препараты строго запрещены у спортсменов, так как относятся к допинговым средствам. Этой категории лиц, а также остальным пациентам могут быть противопоказаны назначены нестероидные анаболические и энерготропные средства, в первую очередь левокарнитин (L-карнитин).

Карнитин в организме содержится в основном в мышечной ткани (95%). При его дефиците отмечается выраженная мышечная слабость, катаболизм белков мышц [30]. Показано, что прием L-карнитина приводит,

в том числе, к увеличению содержания в крови анаболических гормонов, в частности, тестостерона и инсулиноподобного фактора роста [31]. При этом он не относится к запрещенным, допинговым средствам и может использоваться у спортсменов [32]. В нашей стране уже более 10 лет широко используется фармакологический препарат L-карнитина Элькар, назначаемый как перорально, так и парентерально. У больных с раковой саркопенией и кахексией карнитин снижает оксидативный стресс, подавляет выработку провоспалительных цитокинов, уменьшает атрофию мышц и мышечную слабость [33].

При переходе саркопении в стадию кахексии по показаниям назначают противовоспалительные (прогестины, глюкокортикоиды, каннабиноиды), антицитокиновые препараты (бимагромаб, этанерцепт, талидомид и др.), а также гормон роста. В перспективе рассматривают возможность применения ингибиторов протеасом, антагонистов миостатина, аналога грелина — анаморелина [34, 35].

Большое значение при лечении саркопении имеет достаточная двигательная и физическая активность. Она способствует активизации анаболических процессов в организме, росту массы мышц и увеличению их силы и производительности. Показано, что физические упражнения увеличивают выработку инсулиноподобного фактора роста в организме в 4 раза [36, 37].

Результатом лечения саркопении должен быть не просто рост тощей (мышечной) массы тела, но и увеличение функции мышц, т. е. их силы и производительности, а также улучшение качества жизни больных.

Выводы

Саркопения достаточно часто встречается в клинической практике среди различных категорий терапевтических и хирургических пациентов.

Саркопения является независимым фактором риска развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих, таких как сепсис и полиорганная недостаточность.

Диагноз «саркопения» с сентября 2016 г. официально включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) под кодом M 62.84.

Для диагностики саркопении у пациентов используют скрининговые опро-

сники, а также такие инструментальные методы, как биоимпедансный анализ компонентного состава организма, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, двойную рентгеновскую абсорбциометрию, ультразвуковое исследование.

Для профилактики и лечения саркопении используют как усиленное по белку и энергии питание с включением сбалансированных энтеральных питательных смесей, так и стероидные или нестероидные анаболические средства, в том числе L-карнитин, а также физические упражнения.

Результатом лечения должно быть не просто увеличение массы мышц, но и повышение их функции, т.е. силы и производительности, а в итоге — улучшение качества жизни больных.

Предупреждение саркопении и перехода ее в кахексию является основной задачей лечения у различных категорий больных, поскольку кахексию проще предупредить, а в необратимой стадии кахексия практически неизлечима. ■

Литература

- Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R. et al. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN Consensus Statement // Clin. Nutr. 2015. Vol. 34, № 3. P. 335–340.
- Хорошилов И. Е. Недостаточное питание у пациента: диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2003. № 6. С. 62–64.
- Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. 392 с.
- Frank A. W., Lorbergs A. L., Chilibeck P. D. et al. Muscle cross sectional area and grip torque contraction types are similarly related to pQCT derived bone strength indices in the radii of older healthy adults // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2010. Vol. 10, № 2. P. 136–141.
- Blew R. M., Lee V. R., Farr J. N. et al. Standardizing evaluation of pQCT image quality in the presence of subject movement: qualitative versus quantitative assessment // Calcif. Tissue Int. 2014. Vol. 94, № 2. P. 202–211.
- Rosenberg I. Summary comments // Am. J. Clin. Nutr. 1989. Vol. 50. P. 1231–1233.
- Fearon K., Evans W., Anker S. Myopenia — new universal term for muscle wasting // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2011. Vol. 2, № 1. P. 1–3.
- Morley J. E. Sarcopenia epidemiology / Materials of 9 th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting, Berlin, Germany, 10–11 December 2016. P. 13.
- Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people // Age Ageing. 2010. Vol. 39, № 4. P. 412–423.
- Muscaritoli M., Anker S. D., Argiles J. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics» // Clin. Nutr. 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
- Anker S. D., Morley J. E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2016. Vol. 7, № 5. P. 512–514.
- Von Haehling S., Morley J. E., Anker S. D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2010. Vol. 1, № 2. P. 129–133.
- The future prevalence of sarcopenia in Europe. World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, 2016 // Osteoporosis Intern. 2016. Vol. 27, Suppl. 1.
- Puthucherry Z. A., Rawal J., McPhail M. et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness // JAMA. 2013. Vol. 310, № 15. P. 1591–1600.
- Morley J. E., Anker S. D., von Haehling S. Prevalence, incidence and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers and epidemiology — Update 2014 // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2014, № 5. Vol. 5. P. 253–259.
- Morley J. E. Sarcopenia epidemiology / 9 th International conference on cachexia, sarcopenia and muscle wasting. Berlin, 10–11 December 2016. P. 13.
- Licini A., Malmstrom T. K. Frailty and sarcopenia as predictor of adverse health outcomes in persons with diabetes mellitus // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2016. Vol. 17. P. 846–851.
- Biolo G., Cederholm T., Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia // Clin. Nutr. 2014. Vol. 33, № 5. P. 737–748.
- Хорошилов И. Е. Недостаточность питания и её распространенность в клинической практике. В кн.: Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / Под ред. М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2014. С. 161–169.
- Белозеров Е. С., Горбунов В. И., Мурыванова Н. Н. ВИЧ-инфекция: медико-социальные аспекты. Ульяновск: УлГУ, 2014. С. 70–71.
- Dupuy C., Lauwers-Cances V., Guyonnet S. Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2015. Vol. 6, № 2. P. 144–154.
- Malmstrom T. K., Morley J. E. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. Vol. 14, № 8. P. 531–53–22.
- Sousa A., Guerra R. S., Fonseca I. Sarcopenia among hospitalized patients — a cross-sectional study // Clin. Nutr. 2015. Vol. 34, № 6. P. 1239–1244.
- Rollins K. E., Tewari N., Ackner A. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma // Clin. Nutr. 2016. Vol. 35, № 5. P. 1103–1109.
- Sergi G., Trevisan C., Veronesi N. Imaging of sarcopenia // Eur. J. Radiol. 2016. Vol. 85, № 8. P. 1519–1524.
- Harris-Love M. O., Seamon B. A., Teixeira C., Ismail C. Ultrasound estimates of muscle quality in older adults: reliability and comparison of Photoshop and Image J for the grayscale analysis of muscle echogenicity // Peer J. 2016. Vol. 22, № 4. P. e1721.
- Morley J. E., Vellas B., van Kan G. A. Frailty consensus: a call to action // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. Vol. 14, № 6. P. 392–397.
- Maggio M. Functional tests: gait speed, SPPB test / Materials of 9 th International Conference on Cachexia, Sarcopenia and Muscle Wasting, Berlin, Germany, 10–11 December 2016. P. 18.
- Хорошилов И. Е. Сипинговое энтеральное питание: клинико-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 5. С. 58–64.
- Хорошилов И. Е. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях // Врач. 2017. № 3. С. 2–6.
- Kraemer W. J., Volek J. C., French D. N. et al. The effects of L-carnitine L-tartrate supplementation on hormonal responses resistance exercise and recovery // J. Strength Cond. Res. 2003. Vol. 17. P. 455–462.
- Парастаев С. А., Топольский А. В., Хван Д. Е. и др. О результатах применения L-карнитина (препарат Элькар) у спортсменов высокой квалификации // Спортивная медицина: наука и практика. 2012. № 2. С. 21–28.
- Silverio R., Laviano A., Fanelli F. R., Seelaender M. L-carnitine and cancer cachexia: clinical and experimental aspects // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2011. Vol. 2, № 1. P. 37–44.
- White T. A., Le Brasseur N. K. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges — a mini-review // Gerontology. 2014. Vol. 60. P. 289–293.
- Zhang H., Garcia J. M. Anamorelin hydrochloride for the treatment cancer-anorexia-cachexia in NSCLC // Expert. Opin. Pharmacother. 2015. Vol. 16. P. 1245–1253.
- Bowen T. S., Schuler G., Adams F. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training // J. Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2015. Vol. 6, № 3. P. 197–207.
- Gomes M. J., Martinez P. F., Pagan L. U. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise // Oncotarget. 2017. Vol. 15. P. 1–13. DOI: 10.18632/oncotarget.14670.

Таблица

Частота развития побочных эффектов при применении нестероидных противовоспалительных препаратов*

Побочный эффект	Частота развития, %	Комментарии
Желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, гастралгии Поражение слизистой оболочки ЖКТ: геморрагии, эрозии, язвы Осложнения: прободение, перфорация, кровотечение	10–40 15–30 0,5–3	Наиболее частая причина прерывания лечения в первые месяцы терапии. Примерно у 50% больных с желудочными кровотечениями субъективные жалобы отсутствуют
Поражение тонкой и толстой кишки	1–5	Возможная причина анемии
Поражение печени: бессимптомное повышение печеночных ферментов клинически выраженная патология	1–5 0,01	Описано для всех НПВП, однако чаще возникает на фоне сулиндака, диклофенака, ибупрофена
Поражение пищевода	1–3	
Почечные: бессимптомное снижение клубочковой фильтрации сосочковый некроз интерстициальный нефрит	1–5 < 1 < 1	Характерно для всех НПВП, включая селективные
Сердечно-сосудистые: риск тромбозов, декомпенсация сердечной недостаточности, повышение АД	1–5	Характерно для всех НПВП
Неврологические: головные боли асептический менингит	1–5 < 1 < 0,01	Наиболее часто возникают при приеме индометацина Характерно для ибупрофена, кетопрофена, напроксена
Кожные: зуд, кожная сыпь	< 1	
Гематологические: агранулоцитоз	< 1	Наиболее часто возникает при приеме метамизола и фенилбутазона, очень редко — индометацина
Гиперчувствительность	< 1	Бронхиальная астма, крапивница, пневмонит (наиболее часто развиваются при использовании ацетилсалициловой кислоты)
Другие: ототоксичность бесплодие у женщин стоматит сиалоденит кардит васкулит панкреатит сульфонамидная аллергия бронхоспазм острая задержка мочи	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1 < 1 ?	Наиболее часто при приеме ацетилсалициловой кислоты Наиболее часто при приеме фенилбутазона При приеме целекоксиба и, возможно, нимесулида При приеме селективных — реже 2-кратное увеличение риска у мужчин

М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко, Е. А. Лялюкова. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения // Лечащий Врач. 2013. № 7.

Таблица

Факторы риска гастропатий и кардиоваскулярных осложнений на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов*

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	Возраст старше 65 лет при отсутствии иных факторов риска Язвенный анамнез Прием глюкокортикостероидов Курение и прием алкоголя Инфицированность <i>H. pylori</i>	Компенсированная лечением артериальной гипертензии (АГ) Наличие традиционных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ишемической болезни сердца (ИБС)
Высокий	Язвенный анамнез Прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов и других препаратов, влияющих на свертываемость крови	Некомпенсированная АГ и признаки сердечной недостаточности, стабильная и неосложненная ИБС Нестабильная стенокардия
Максимальный	Желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы, часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) Комбинация двух факторов риска и более	ИБС + перенесенный инфаркт миокарда или операции (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

М. А. Ливзан, М. Ф. Осипенко, Е. А. Лялюкова. Поражение органов пищеварения у пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: факторы риска, тактика ведения // Лечащий Врач. 2013. № 7.

Тактика ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени

(по материалам консенсуса Baveno VI, 2015 г.)

Е. А. Лялюкова, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье представлены наиболее важные заключения рабочего совещания Baveno VI по использованию инвазивных и неинвазивных методов диагностики и наблюдения пациентов с портальной гипертензией, профилактике декомпенсации, помощи при кровотечениях, профилактике осложнений.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, диагностика, лечение, профилактика.

Abstract. The article highlights the most important conclusions of the working meeting of Baveno VI on use of invasive and non-invasive diagnostic methods and observation of patients with portal hypertension, prevention of decompensation, help in bleeding, prevention of complications.

Keywords: portal hypertension, cirrhosis, diagnostics, treatment, prophylaxis.

Портальная гипертензия (ПГ) — гемодинамическое нарушение, связанное с наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени, включающими асцит, печеночную энцефалопатию и кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка. Оценка диагностических подходов, дизайн и проведение надлежащих клинических исследований в лечении ПГ всегда были трудной задачей. Понимание этих трудностей обусловило проведение ряда встреч по консенсусу. Первая из них была организована А. Burroughs в городе Гронинген в 1986 г. [1]. За этой встречей последовал ряд других: в 1990 г. в городе Бавено (Италия) (Baveno I) [2], в 1995 году вновь в Бавено (Baveno II) [3, 4], в 1992 г. в Милане (Италия) [5], в 1996 г. в Рестоне (США) [6], в 2000 г. в Стрезе (Италия) (Baveno III) [7, 8], в 2005 г. в Бавено (Италия) (Baveno IV)

[9, 10], в 2007 г. в Атланте [11], в 2010 г. в Стрезе (Италия) (Baveno V) [12, 13]. Цель встреч — анализ доказательств по течению синдрома портальной гипертензии и разработка рекомендации по ведению данной категории пациентов. Оценка уровня доказательств и рекомендации ранжированы согласно Оксфордской системе [14].

Скрининг на наличие портальной гипертензии

- Внедрение в практику эластографии дает возможность раннего обнаружения пациентов с хроническим заболеванием печени, имеющих риск развития клинически выраженной портальной гипертензии (Ib; A).
- Для таких больных предложен термин «хроническое выраженное компенсированное заболевание печени» (ХВКЗП). Этот термин лучше отражает то обстоятельство, что спектр выраженных фиброзно-цирротических изменений у асимптоматических больных представляет собой континуум и различить эти два состояния, опираясь лишь

на клинические признаки, часто бывает невозможно (5; D).

- В настоящее время оба термина: «хроническое выраженное компенсированное заболевание печени» и «компенсированный цирроз печени» приемлемы (5; D).
- Больные с подозрением на ХВКЗП должны быть направлены к гепатологу для подтверждения этого диагноза, наблюдения и лечения (5; D).

Критерии, позволяющие врачам заподозрить ХВКЗП

- Обнаружение при эластографии повышения плотности печени достаточно, чтобы заподозрить ХВКЗП у лиц без симптомов, но при наличии известных факторов хронического поражения печени; эластография часто дает ложноположительные результаты, поэтому ее рекомендуется выполнять дважды в разные дни в состоянии натощак (5; D).
- Значение эластографии менее 10 kPa при отсутствии других клинических признаков исключает наличие ХВКЗП, значения от 10 до 15 kPa позволяют заподозрить наличие

ХВКЗП, однако требуют дальнейших обследований; значения более 15 кПа с большой степенью вероятности указывают на наличие ХВКЗП.

Критерии, позволяющие подтвердить ХВКЗП

- Биопсия печени с обнаружением выраженного фиброза или сформировавшегося цирроза (1b; A); определение относительной площади, занимаемой коллагеном, в печеночном биоптате позволяет количественно оценить выраженность фиброза и имеет прогностическое значение (2b; B).
- Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта: обнаружение варикозно расширенных вен (1b; A).
- Измерение печеночного венозного градиента давления (Hepatic venous pressure gradient — HVPГ). Величина его более 5 мм рт. ст. указывает на синусоидальную портальную гипертензию (1b; A).

Диагностика клинически выраженной портальной гипертензии (КВПГ)

- У пациентов без признаков клинически выраженной портальной гипертензии нет варикозно расширенных вен пищевода/желудка (ВРВПЖ) и риск их развития в течение 5 лет низок (1b; A); измерение HVPГ является золотым стандартом диагностики, при повышении этого показателя ≥ 10 мм рт. ст. (1b; A) ставят диагноз клинически выраженной портальной гипертензии.
- У больных с ХВКЗП вирусной этиологии достаточно использовать неинвазивные методики для определения группы риска по наличию КВПГ (пациентов, у кого высока вероятность обнаружения эндоскопических признаков портальной гипертензии). Для этой цели может быть использовано: определение плотности печени по данным эластографии, с подсчетом числа тромбоцитов и определением размеров селезенки. (Риск КВПГ высок при эластографии ≥ 20 –25 кПа при как минимум двух определениях в разные дни в состоянии натощак. Следует быть внимательным при резких повышениях уровня АЛТ. Необходимо обратиться к рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) для правильной интерпретации критериев.)
- При заболевании печени другой этиологии значение величины эла-

стографии для диагностики КВПГ подлежит уточнению (5; D).

- Методы визуализации, указывающие на наличие коллатерального кровотока, являются достаточными для подтверждения наличия КВПГ у больных ХВКЗП любой этиологии (2b; B).

Выявление пациентов с ХВКЗП, у которых можно избежать необходимости проведения эндоскопии с целью скрининга

- У больных с показателем эластографии менее 20 кПа и числом тромбоцитов более 150 000 риск наличия варикозных вен, требующих лечения, очень низок, и у таких пациентов можно избежать проведения эндоскопии (1b; A). Таких пациентов можно наблюдать, определяя им показатель эластографии и уровень тромбоцитов крови ежегодно (5; D).
- При увеличении плотности печени или снижении числа тромбоцитов пациентам необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с целью скрининга (5; D).

Динамическое наблюдение пациентов с варикозным расширением вен пищевода/желудка

- У компенсированных больных при отсутствии признаков ВРВПЖ при скрининг-эндоскопии и с продолжающимся повреждением печени (прием алкоголя, отсутствие устойчивого вирусологического ответа при гепатите С) необходимо проведение ЭГДС с целью динамического наблюдения 1 раз в 2 года (5; D).
- У компенсированных больных с небольшим расширением вен и продолжающимся повреждением печени (прием алкоголя, отсутствие устойчивого вирусологического ответа при гепатите С) необходимо проведение ЭГДС с целью динамического наблюдения 1 раз в год (5; D).
- У компенсированных больных при отсутствии признаков ВРВПЖ при скрининг-эндоскопии, у которых этиологический фактор был удален (наличие устойчивого вирусологического ответа при гепатите С, длительная абстиненция у алкоголиков) и у которых нет ко-факторов (например, ожирения), ЭГДС с целью динамического наблюдения необходимо проводить 1 раз в 3 года (5; D).
- У компенсированных больных с небольшим расширением вен, у которых этиологический фактор был удален (достигнут устойчивый вирусологический ответ при гепатите С,

длительная абстиненция у алкоголиков) и у кого нет ко-факторов (например, ожирения) необходимо проведение ЭГДС с целью динамического наблюдения 1 раз в 2 года (5; D).

Из-за разного прогноза пациенты с компенсированным циррозом должны быть разделены на тех, у кого есть признаки КВПГ, и тех, у кого их нет (1b; A). Цель лечения в первой подгруппе — профилактика развития КВПГ, а во второй — профилактика декомпенсации.

Профилактика развития КВПГ

- Изменение HVPГ является приемлемым суррогатным маркером клинического исхода у больных с нехолестатическим циррозом (2b; B), значимым считается изменение HVPГ на 10% и более (1b; A); этиотропное лечение может привести к уменьшению портальной гипертензии и предотвратить развитие осложнений у больных с сформировавшимся циррозом (1b; A); ожирение ухудшает естественное течение компенсированного цирроза любой этиологии (1b; A); алкогольная абстиненция должна поощряться у всех больных циррозом вне зависимости от его этиологии (2b; B); применение статинов является перспективным и должно быть изучено в клинических исследованиях III фазы (1b; A).

Профилактика декомпенсации

- Воздействие на этиологический фактор при хроническом заболевании печени может привести к улучшению структуры и функции печени, что в свою очередь снизит величину HVPГ (1b; A).
- Сопутствующие заболевания (ожирение, диабет, рак, остеопороз, легочные, почечные и сердечно-сосудистые заболевания) часто встречаются у больных компенсированным циррозом печени; некоторые из них могут внести свой вклад в развитие декомпенсации, другие являются следствием болезни печени (2b; B).
- Недостаточность питания и дефицит мышечной массы оказывают влияние на выживаемость больных циррозом (1b; A).
- Пациенты с небольшим варикозным расширением вен с красными рубчиками или с классом С по Child Pugh имеют повышенный риск развития кровотечения (1b; A) и должны получать неселективные бета-блокаторы (НСББ) (5; D).
- Пациенты с небольшим варикозным расширением вен без призна-

ков повышенного риска кровотечений могут получать лечение НСББ с целью профилактики кровотечений (1b; A).

- Рекомендуются применение НСББ или эндоскопическое лигирование сосудов с целью профилактики первого кровотечения из варикозных вен среднего и большого размера (1b; A).
- Выбор терапии должен быть основан на локальных возможностях, наличии опыта, предпочтениях и особенностях пациента, наличии противопоказаний и возможности нежелательных явлений (5; D).
- Традиционные НСББ (пропранолол, надолол) (1a; A) и карведилол (1b; A) являются надежными средствами первой линии.
- Карведилол более эффективен, чем традиционные НСББ, в снижении HVPG (1a; A), однако прямых сравнительных исследований этого препарата с НСББ не проводилось.
- Решение о применении бета-блокаторов должно быть основано на показаниях, независимо от того, есть ли возможность измерения HVPG или нет (1b; A).
- Снижение HVPG по меньшей мере на 10% от исходного или до < 12 мм рт. ст. после продолжительной терапии НСББ имеет клиническое значение в плане первичной профилактики кровотечения (1b; A).

Применение НСББ у больных

с терминальной стадией болезней печени

- Безопасность применения НСББ в подгруппах больных с терминальной стадией болезни (рефрактерный асцит и/или спонтанный бактериальный перитонит) подвергнута сомнению (2b; B).
- НСББ могут не быть противопоказаны, если такая терапия проводится впервые. Ее следует мониторировать на фоне эволюции заболевания (5; D).
- Тщательное наблюдение необходимо за пациентами с рефрактерным асцитом. Следует иметь в виду уменьшение дозы или полную отмену при снижении артериального давления (АД) или нарушении функции почек (4; C).
- При отмене НСББ необходимо выполнить процедуру эндоскопического лигирования (5; D).

Ведение больных с острым кровотечением

Цель реанимационных мероприятий — сохранить перфузию тканей,

инициировать восстановление объема циркулирующей крови для стабилизации гемодинамики.

- Трансфузии эритроцитарной массы следует проводить осторожно при достижении целевого уровня гемоглобина крови в 7–8 г/дл, хотя тактика трансфузий у каждого пациента должна учитывать иные факторы, такие как: сердечно-сосудистые заболевания, возраст, гемодинамический статус и возможность продолжающегося кровотечения (1 b; A).
- На основании имеющихся на данный момент сведений нельзя дать рекомендаций по лечению коагулопатии и тромбоцитопении (5; D); протромбиновое время и международное нормализованное отношение не являются надежными индикаторами состояния коагуляции у больных циррозом (1b; A).

Антибиотикопрофилактика

- Антибиотикопрофилактика является неотъемлемой частью лечения больных циррозом печени и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и должна быть начата сразу при поступлении пациента (1a; A).
- Риск бактериальной инфекции и смертности очень низок у больных с циррозом в стадии А по Чайлду–Пью (2b; B), однако необходимо больше проспективных исследований для оценки того, насколько необходима антибиотикопрофилактика в этой подгруппе пациентов.
- При выборе препарата первой линии для проведения антибиотикопрофилактики при остром кровотечении из варикозно расширенных вен необходимо учитывать индивидуальные факторы риска каждого пациента и локальную картину резистентности к антибиотикам в каждом центре (5; D).
- Цефтриаксон внутривенно в дозе 1 г/24 часа (1b; A) рекомендован при выраженном циррозе печени (1b; A) при нахождении пациента в стационаре, где преобладают хинолон-резистентные инфекции, а также у больных, которым ранее проводилась профилактика хинолонами (5; D).

Профилактика печеночной энцефалопатии

- Лактулоза и рифаксимин предотвращают развитие печеночной энцефалопатии у больных циррозом и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (1b; A).

- Эпизоды печеночной энцефалопатии следует лечить лактулозой (25 мл каждые 12 часов до появления размягченного стула 2–3 раза с последующим титрованием дозы лактулозы для поддержания размягченного стула с частотой 2–3 раза в день (5; D).
- Прогностическими факторами, постоянно используемыми для оценки 6-недельной смертности, являются: класс С по Чайлду–Пью, оценка по обновленной шкале MELD (The Model for End-Stage Liver Disease) и безуспешность гомеостатической терапии (2b; B).
- При подозрении на кровотечение из варикозных вен необходимо как можно раньше начать лечение вазоактивными препаратами до проведения эндоскопии (1b; A).
- Лечение вазоактивными препаратами (терлипрессин, соматостатин, октреотид) следует сочетать с эндоскопической терапией и продолжать до 5 дней (1a; A).
- При использовании терлипрессина возможно развитие гипонатриемии, особенно у пациентов с сохраненной функцией печени. Поэтому необходим контроль уровня натрия (1b; A).
- После проведения реанимационных мер по стабилизации гемодинамики больным с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и признаками цирроза необходимо проведение эндоскопии в течение 12 часов с момента поступления (5; D).
- При отсутствии противопоказаний (удлинение интервала QT) следует сделать презендоскопическую инфузию эритромицина (250 мг в/в за 30–120 мин до эндоскопии) (1b; A).
- Рекомендуются обеспечить возможность вызова специалиста по ЭГДС-гемостазу и вспомогательного персонала, имеющего опыт работы с эндоскопическим оборудованием круглосуточно в течение 7 дней в неделю (5; D).
- Следует предусмотреть необходимость помещения пациента с кровотечением из варикозно расширенных вен в отделение интенсивного наблюдения (5; D).
- У пациентов с нарушенным сознанием эндоскопию следует проводить, соблюдая меры защиты воздухоносных путей (5; D).
- Для лечения острого кровотечения из варикозно расширенных вен реко-

мендуется проведение эндоскопического лигирования (1b; A).

- Эндоскопическая терапия путем тканевой адгезии (например, с использованием N-бутилцианоакрилата) рекомендуется для лечения острого кровотечения из изолированных вен желудка (1b; A) и варикозных вен пищевода и желудка 2-го типа, выходящих за пределы кардиального отдела (5; D).
- Для профилактики рецидивов кровотечений из варикозных вен желудка следует иметь в виду дополнительное введение клея (через 2–4 недели), применение бета-блокаторов, комбинацию первого и второго или наложение трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (ТВПСШ) (5; D). Необходимо получить больше данных в этой области.
- Эндоскопическое лигирование или тканевая адгезия могут быть использованы при кровотечении из варикозно измененных гастроэзофагеальных вен 1-го типа (5; D).
- Раннее наложение ТВПСШ с использованием стентов, покрытых политетрафторэтиленом, в течение 72

(в идеале в течение 24) часов следует иметь в виду как метод лечения у больных с кровотечением из вен пищевода, гастроэзофагеальных вен 1-го и 2-го типа при высоком риске неудачного лечения (например, класс С по Чайлду–Пью < 14 баллов или класс В по Чайлду–Пью с активным кровотечением) после проведенной лекарственной или эндоскопической терапии (1b; A). Критерии для выявления пациентов высокого риска следует уточнить.

- Баллонная тампонада, дающая высокую частоту серьезных осложнений, должна быть использована только в случае рефрактерного кровотечения из вен пищевода как временный «мостик» (в течение максимум 24 часов) до назначения надлежащего лечения; необходимо интенсивное наблюдение и готовность провести интубацию, если потребуется (5; D).
- Данные свидетельствуют о том, что применение саморасширяющихся пищеводных металлических стентов с покрытием является столь же эффективным, но более безопасным методом лечения рефрактерно-

го кровотечения из вен пищевода, по сравнению с баллонной тампонадой (4; C).

- При продолжающемся кровотечении, несмотря на комбинированную лекарственную и эндоскопическую терапию, лучше всего прибегнуть к наложению ТВПСШ с использованием стентов, покрытых политетрафторэтиленом (2b; B).
- Повторное кровотечение в течение первых 5 дней может быть купировано второй попыткой эндоскопической терапии. Если кровотечение интенсивное, лучшим методом следует считать наложение ТВПСШ с использованием стентов, покрытых политетрафторэтиленом (2b; B).

Профилактика повторных кровотечений из варикозных вен

- Терапия первой линии для всех пациентов — комбинация НСББ (пропранолол или надолол) и эндоскопического лигирования вен (1a; A).
- Эндоскопическое лигирование вен не следует использовать изолированно, за исключением тех случаев, когда имеются противопоказания к НСББ (1a; A).

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Лечащий Врач
Медицинский научно-практический журнал
№ 2 2017

КАРДИОЛОГИЯ, АНГИОЛОГИЯ
• Кардиалгия и абдоминальные
• Слабительная кишечная
• АД и интракраниальное
• Фибрилляция предсердий
• Дислипидемия

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
• Хронический рефлюкс
• Поверхностный эрозивный гастрит
• Синдром раздраженного кишечника
• Синдром раздраженного кишечника

Дополнительные материалы
• Клинические рекомендации
• Клинические рекомендации
• Клинические рекомендации

App Store Google play

- При циррозе печени монотерапию НСББ следует применять у пациентов, которые не хотят проведения лигирования, либо у которых эта процедура неосуществима (1a; A).
- При неудаче первой линии терапии (НСББ + лигирование) методом выбора является наложение ТВПСШ с использованием стентов с покрытием (2b; B).
- Так как нет сравнительных исследований карведилола с современными стандартами лечения, его использование не может быть рекомендовано в профилактике повторных кровотечений (5; D).

Вторичная профилактика у пациентов с рефрактерным асцитом

- У больных циррозом и рефрактерным асцитом [16] НСББ (пропранолол, надолол) следует использовать с осторожностью и при тщательном мониторинговании уровня АД, натрия и креатинина сыворотки (4; C).
- До появления результатов рандомизированных исследований доза НСББ должна быть уменьшена, либо эти препараты следует отменить, если у пациента с рефрактерным асцитом развилось одно из следующих осложнений (5; D):
 - 1) снижение САД до уровня менее 90 мм рт. ст.;
 - 2) гипонатриемия < 130 мэкв/л;
 - 3) появились признаки острой почечной патологии [17] (подразумевается, что другие препараты, могущие вызвать эти явления (например, НПВП, диуретики) были отменены).
- Последствия отмены НСББ в плане вторичной профилактики неизвестны.
- Если перечисленные явления были спровоцированы каким-либо конкретным фактором (например, спонтанным бактериальным перитонитом, кровотечением), возобновление лечения НСББ возможно лишь после того, как перечисленные параметры вернутся к исходному уровню после прекращения действия провоцирующего фактора (5; D).
- При возобновлении терапии НСББ следует вновь титровать дозу начиная с минимальной ее величины (5; D).
- Если у пациента сохраняется непереносимость НСББ и он является подходящим кандидатом на проведение ТВПСШ, следует осуше-

ствить эту методику с использованием стентов с покрытием (5; D).

В заключение следует подчеркнуть, что в России, как и в других странах, с учетом сложившейся эпидемиологической ситуации и особенностей системы здравоохранения разработаны свои национальные рекомендации по ведению пациентов с циррозом печени. Обзор международных рекомендаций, ознакомление с международной практикой ведения больных позволит не только сравнить методические подходы, но и полнее использовать резервы отечественного здравоохранения по оказанию помощи данной категории пациентов. Трансплантация печени была и остается наиболее эффективным методом лечения больных с терминальной стадией. Согласно национальным рекомендациям, пациенты с циррозом печени должны быть направлены на трансплантацию печени в следующих случаях: при развитии печеночно-клеточной недостаточности (шкала Чайлда–Тюркотта–Пью ≥ 7 и MELD ≥ 15); первого серьезного осложнения (асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии); гепatorenального синдрома I типа (рекомендуется направлять таких пациентов на трансплантацию немедленно), гепатопульмонального синдрома. После трансплантации выживаемость реципиентов в течение года достигает 90%, пятилетняя — 75%, десятилетняя — 60%, двадцатилетняя — 40% [18]. ■

Литература

1. Burroughs A. K., editor. Methodology and review of clinical trials in portal hypertension. Excerpta Medical Congress Service N763. Amsterdam, New York: Oxford; 1987.
2. De Franchis R., Pascal J. P., Ancona E., Burroughs A. K., Henderson J. M., Fleig W. et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop // J Hepatol. 1992; 15: 256–261.
3. De Franchis R. Developing consensus in portal hypertension // J Hepatol. 1996; 25: 390–394.
4. De Franchis R., editor. Portal Hypertension II. Proceedings of the second Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford: Blackwell Science; 1996.
5. Spina G. P., Arcidiacono R., Bosch J., Pagliaro L., Burroughs A. K., Santambrogio R. et al. Gastric

endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference // J Hepatol. 1994; 21: 461–467.

6. Grace N. D., Groszmann R. J., Garcia-Tsao G., Burroughs A. K., Pagliaro L., Makuch R. W. et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium // Hepatology. 1998; 28: 868–880.
7. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension // J Hepatol. 2000; 33: 846–852.
8. De Franchis R., editor. Portal Hypertension III. Proceedings of the IIIrd Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies. Oxford, UK: Blackwell Science; 2001.
9. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J Hepatol. 2005; 43: 167–176.
10. De Franchis R., editor. Portal Hypertension IV. Proceedings of the IVth Baveno international consensus workshop on methodology of diagnosis and treatment. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006.
11. Garcia-Tsao G., Bosch J., Groszmann R. Portal hypertension and variceal bleeding, unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver disease and of the European Association for the Study of the Liver single-topic conference // Hepatology. 2008; 47: 1764–1772.
12. De Franchis R. Behalf of the Baveno V Faculty. Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // J Hepatol. 2010; 53: 762–768.
13. De Franchis R., editor. Portal Hypertension V. Proceedings of the Vth Baveno international consensus workshop. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
14. Available from <http://www.cebm.net/downloads/Oxford_EBM_Levels_5_rtf>.
15. De Franchis R., editor. Portal Hypertension VI. Proceedings of the VIth Baveno international consensus workshop. New York, USA: Springer, in press.
16. Moore K., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club // Hepatology. 2003; 38: 258–266.
17. Angeli P., Wong F., Ginés P., Bernardi M., Boyer T. D., Gerbes A. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites // J Hepatol. 2015; 62: 968–974.
18. Национальные клинические рекомендации «Трансплантация печени». 2013. 42 с.

Билиарный статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С

Е. Ю. Плотникова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

М. С. Карягина**

М. А. Шамрай**

Е. Н. Баранова*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

** ГАУЗ КО ОКБСМП им. Подгорбунского, Кемерово

Резюме. В статье представлены данные о нарушении билиарного статуса у пациентов с хроническими гепатитами В и С. При хронических гепатитах В и С имеют место выраженные изменения функционального состояния билиарного тракта, как в работе сфинктерного аппарата, так и в работе желчного пузыря, а также дуоденальная гипертензия и повышение печеночного холереза. Выявленные изменения микроскопического состава желчи также косвенно указывают на наличие воспалительного процесса в билиарном тракте у пациентов с хроническими гепатитами В и С.

Ключевые слова: билиарный тракт, хронический гепатит В, хронический гепатит С, фракционное хроматическое минутированное дуоденальное зондирование, желчь.

Abstract. The article presents data on disorders in biliary status in patients with chronic hepatitis B and C. In chronic hepatitis B and C, there are pronounced changes in the functional state of the biliary tract, both in the sphincter apparatus and in the gallbladder, as well as duodenal hypertension and increased hepatic choleresis. The revealed changes in the microscopic composition of bile also indirectly indicate the presence of inflammatory process in the biliary tract in patients with chronic hepatitis B and C.

Keywords: biliary tract, chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, fractional chromatic minuted duodenal sounding, bile.

В глобальном масштабе вирусный гепатит перешел на седьмое место причин смертей в 2013 г., по сравнению с 10-й ведущей причиной в 1990 г. [1]. Во всем мире вирусный гепатит А, по оценкам, поражает 1,4 млн человек в год [2]. Около 2 млрд человек в мире имеют доказательства прошлой или текущей инфекции гепатита В (HBV), из них 240 млн хронических носителей HBsAg [3]. Гепатит В, наряду с ассоциированной инфекцией вирусом гепатита D, является одним из наиболее распространенных патогенов, поражающих людей [4]. HBV ежегодно приводит к 650 000 смертей в результате гепатита, вызванного этим вирусным поражением печени [3].

Невозможно оценить ежегодную распространенность острой инфекции гепатита С (HCV) в мире, поскольку она протекает чаще бессимптомно. По оценкам экспертов, около 71 млн человек хронически инфицированы

HCV во всем мире [2]. 55–85% этих людей имеют хроническую прогрессирующую HCV-инфекцию с 15–30-процентным риском развития цирроза печени в течение двух десятилетий [5]. Китай, США и Россия имеют самую большую популяцию потребителей инъекционных наркотиков, которые инфицированы HCV.

HCV-инфекция характеризуется высокой частотой и разнообразием внепеченочных поражений. По результатам исследования 230 больных с хроническим гепатитом С (ХГС) в клинике им. Е. М. Тареева 47% пациентов имели внепеченочные поражения, что превышало частоту таковых при HBV-инфекции — 22–35% [6]. Как известно, печень и желчевыводящие пути анатомически функционально тесно взаимосвязаны. Поэтому патология печени может сопровождаться заболеваниями желчевыводящих путей. Поражения билиарного тракта, в том числе и функциональные расстройства, в какой-то степени обуславливают клинические проявления хронических гепатитов В и С.

В зарубежных исследованиях существуют единичные работы, в которых определена взаимосвязь ХГС и поражений желчевыводящих путей. Гепатит С стал прототипическим вирусным гепатитом с холангитовыми поражениями, которые представляют собой преимущественно интраэпителиальные лимфоцитарные инфильтрации [7] и лимфоидные агрегаты или образования фолликулов, обычно без повреждения канала. Эти ассоциированные с вирусом холангитовые поражения являются обратимыми и не приводят к прогрессированию процесса или кровотечения. Прогноз и ответ на терапию не связаны с наличием желчных поражений [8].

Среди гепатотропных вирусов вирус гепатита С чаще ассоциируется с холангитом. Развившийся холангит при вирусных гепатитах В и С является обратимым и не оказывает вредного влияния на течение заболевания или на эффективность терапии. При гепатите С в основе холангита лежит интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация, как правило, без повреждения протоков. Несмотря на то, что вирус-

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

индуцированный холангит является обратимым, все же происходят структурные повреждения, в том числе формирование дивертикулов, ассоциированных с воспалением. У этих пациентов обычно не регистрируется повышение уровня щелочной фосфатазы. Развитие холангита не ухудшает ответ на противовирусную терапию. Некоторые исследователи обнаружили частицы вируса гепатита в холангиоцитах [9, 10].

При HBV-инфекции описываемые гистологические изменения в желчных протоках существенно не отличаются от таковых при вирусном гепатите С, но встречаются в меньшем проценте случаев. Примерно в 25% случаев при HBV-инфекции биопсия показала наличие лимфоидных скоплений и в менее 10% случаев выявила повреждение желчных протоков. Поверхностный и ядерный антигены вируса гепатита В также были обнаружены в холангиоцитах [8].

К. S. Kumag с соавт. (2001) подтвердили влияние хронического холангита на течение гепатита С. В исследовании участвовали 620 пациентов с ХГС с повышенным уровнем щелочной фосфатазы сыворотки крови. У больных были исключены первичный билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит. Но у части пациентов морфологически было выявлено поражение внутрипеченочных желчных протоков. Авторы считают, что наличие холангита у данной группы пациентов связано с HCV-инфекцией [11].

В ряде других исследований также можно предположить роль HCV-инфекции в развитии поражения желчевыводящей системы (ЖВС). S. S. Sharma и соавт. выявили наличие функциональных расстройств сфинктера Одди у наркоманов с продолжительным стажем внутривенного введения наркотических веществ. Моторно-кинетические нарушения сфинктера Одди были подтверждены манометрией. Маркеры вирусных гепатитов у этих пациентов исследованы не были. Однако известно, что наркоманы составляют основную группу риска инфицирования HCV- и/или HBV-инфекцией. И именно этим вирусам, по-видимому, принадлежит роль в развитии дисфункциональных нарушений сфинктера Одди у данной категории пациентов [12].

Существуют работы, посвященные изучению возможной репликации вируса в желчном эпителии. М. A. Lorient с соавт. удалось *in vitro* инфицировать вирусом гепатита С клетки желчного эпителия у пациентов без HCV-инфекции. Это

исследование, бесспорно, расширяет представление о клеточном тропизме вируса гепатита С и доказывает чувствительность желчного эпителия к данному вирусу [13].

К выводу о том, что билиарная система тесно связана с HCV-инфекцией и что желчь также инфицирована, как и сыворотка крови, пришли японские ученые. У 12 больных хроническим гепатитом С (у 8 была выявлена HCV РНК методом полимеразной цепной реакции) во время операции была аспирирована желчь тонкой пункционной иглой из желчного пузыря. У 5 больных с высоким содержанием РНК в сыворотке крови была обнаружена HCV РНК и в желчи. При сравнении уровней содержания вируса в сыворотке и желчи выявлено, что уровни РНК были одинаковыми. С помощью иммунопатологических исследований обнаружен вирус гепатита С в эпителиальных клетках у этих больных. В то же время у больных с отрицательной реакцией на HCV РНК вирус не был обнаружен ни в желчи, ни в желчных протоках [14].

Некоторые отечественные авторы также придерживаются точки зрения, что основной причиной расстройств ритмической деятельности билиарной системы являются воспалительные процессы в печени, приводящие к нарушению синтеза желчи, заметному уменьшению давления в протоковой системе и желчном пузыре, а в связи с этим и к постоянному спастическому сокращению сфинктера Одди [15–17].

По данным Н. Б. Волошиной (2004) у 89,6% пациентов с хроническим гепатитом В (ХВГ) диагностируются функциональные нарушения билиарного тракта. Среди них у 46,3% выявлено сочетание дисфункции сфинктера Одди по билиарному типу и гиперкинезии желчного пузыря, у 18,7% — изолированный гипертонус сфинктера Одди, 12,6% — имели гиперкинез желчного пузыря, 2,7% — гипокинез желчного пузыря и 1,6% — гипотонус сфинктера Одди. Было установлено, что функциональные нарушения билиарного тракта не зависят от типа вируса и ассоциированы с уровнем биохимической активности процесса [18].

Согласно исследованию В. А. Неронова (2010), у больных с хроническим HBV-поражением печени выявлен синдром хронической билиарной недостаточности, клинически проявляющийся жалобами на дискомфортные и (или) болевые ощущения в правом подреберье, непереносимость

жирной пищи, метеоризм и обстипацию. Со стороны моторики билиарного тракта нарушен процесс работы сфинктерного аппарата желчевыводящих путей (гипертонус сфинктера Одди в 65,2% случаев — в стадии репликации, в 46,9% — в фазу интеграции вируса; гипертонус сфинктера Люткенса у 58,1% в фазу репликации и 47,2% в фазу интеграции вируса), также изменены физико-коллоидные свойства желчи с повышением плотности пузырной и печеночной порций, нарушен биохимический состав желчи, в виде снижения суммарного дебита холевой кислоты и фосфолипидов, а также холатехолестеринового и фосфолипидно-холестеринового коэффициентов. Что касается больных с хроническим HCV-поражением печени, билиарная недостаточность также имеет клинические проявления в виде непереносимости жирной пищи, метеоризма и обстипации. Со стороны моторики билиарного тракта выявлены следующие изменения: гипертонус сфинктера Одди в 79,6% у пациентов с высоким уровнем репликации и в 73,7% у пациентов с минимальной активностью. Гипертонус сфинктера Люткенса у 67,6% и у 69,3% соответственно. При изучении физико-коллоидных и биохимических свойств порций желчи установлены изменения в виде снижения дебита холевой кислоты и холатехолестеринового коэффициента. Выявлено, что хроническая билиарная недостаточность у больных с вирусными поражениями печени не специфична по отношению к возбудителю, а степень ее тяжести носит прямо пропорциональный характер степени активности вирусного процесса [19].

В работе В. Л. Останко (2010) проведено исследование состояния желчевыводящей системы (ЖВС) у пациентов с ХГС. Выявлено, что у 99% пациентов с ХГС наблюдаются изменения функционального состояния ЖВС в виде дисфункции желчного пузыря (гипотонически-гипокинетический тип у 82% и у 18% — гипертонически-гиперкинетический тип) и сфинктерного аппарата (гипертонус сфинктера Одди выявлен у 55,5% пациентов с гипертоническим типом дисфункции и у 1/3 пациентов при гипотонической дисфункции; также выявлены единичные больные с дисфункцией сфинктера Одди по гипокинетическому типу — 4%), сочетающиеся с нарушением коллоидного состава желчи в виде повышения степени литогенности (у 100% пациентов с ХГС). Причем обнаружена прямая

Таблица 1

Результаты хроматического минитированного дуоденального зондирования пациентов с хроническими гепатитами В и С, $M \pm SD$

Показатели	ХГС, $n = 63$ $M \pm SD$	ХГВ, $n = 56$, $M \pm SD$	Контроль $n = 30$, $M \pm SD$	p
Порция А				
Объем, мл	$43,8 \pm 3,2$	$37,0 \pm 2,0$	$28,7 \pm 1,9$	$0,020^5$
Время, мин	$16 \pm 2,8$	$17,8 \pm 2,1$	$21,0 \pm 1,1$	$0,0045^3$
Напряжение, мл/мин	$2,71 \pm 0,53$	$2,15 \pm 0,87$	$1,34 \pm 0,07$	$0,000001^2$
Время открытия сфинктера Одди (СО)				
Время открытия СО, мин	$28,2 \pm 1,2$	$3,2 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,7$	$0,19$
Порция В				
Объем, мл	$38,8 \pm 4,2$	$64,1 \pm 2,9$	$63,7 \pm 4,7$	$0,000063^4$
Время, мин	$13,1 \pm 1,2$	$21,6 \pm 3,2$	$31,6 \pm 2,0$	$0,000001^2$
Напряжение, мл/мин	$2,8 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,4$	$2,0 \pm 0,1$	$0,00015^3$
Порция С				
Напряжение, мл/мин	$2,64 \pm 0,52$	$2,18 \pm 0,41$	$1,32 \pm 0,07$	$0,000073^2$
Примечание. p^1 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой ХГВ и группой ХГС, группой контроля; p^2 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между всеми группами; p^3 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой контроля и группами ХГС, ХГВ; p^4 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой ХГС и группой ХГВ, группой контроля; p^5 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой ХГС и группой контроля.				

корреляционная связь между стадией фиброза и риском развития желчекаменной болезни [20].

В своей работе К. В. Жданов и соавт. обследовали лиц молодого возраста с ХГС. У всех пациентов с помощью ультразвукового исследования, дуоденального зондирования, томографии было подтверждено наличие хронического холецистита. У 80% больных в желчи обнаружена патогенная микрофлора. В результате выполнения данной работы авторы сделали вывод, что успешная противовирусная терапия хронического гепатита С возможна только после проведения санации билиарного тракта [21].

Материалы и методы исследования

В нашей работе получены данные обследования 119 человек с хроническими гепатитами В и С в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст составил $36,94 \pm 11,2$ года). Среди них — 45 женщин (37,8%) и 74 мужчины (62,2%). Согласно задачам исследования все пациенты разделены по этиологии заболевания на две группы: 1-я группа — 63 пациента с ХГС, 2-я группа — 56 пациентов с ХГВ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев аналогичного пола и возраста.

Всем больным проведено клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр пациента. Клиническое обследование включало: общий анализ крови, общий

анализ мочи, биохимический анализ крови, исследование уровней тканевых магния и цинка (в ногтях) методом масс-спектрометрии, иммунологическую диагностику маркеров вирусных гепатитов методами иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции, эзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографию. Моторная функция ЖВС исследовалась путем проведения фракционного хроматического минитированного дуоденального зондирования с исследованием полученной желчи по методике В. А. Максимова [22].

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО КемГМУ МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал информированное согласие на участие в исследованиях.

При характеристике качественных показателей строились таблицы сопряженности и вычислялись частоты, для

количественных показателей рассчитывались средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При оценке различий качественных показателей использовался хи-квадрат Пирсона, критерий Z Стьюдента. При оценке связи между двумя количественными показателями использовался ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для изучения влияния нескольких факторов на зависимую переменную (степень фиброза печени, индекс гистологической активности) применялся линейный регрессионный анализ. Достоверность различий абсолютных и относительных показателей оценивалась с использованием критериев Манна–Уитни, Крускал–Уоллеса. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Обсуждение результатов

Моторно-эвакуаторная функция билиарного тракта у пациентов с хроническими гепатитами В и С оценивалась путем анализа данных, полученных при проведении фракционного хроматического минитированного дуоденального зондирования. Результаты хроматического минитированного дуоденального зондирования пациентов с хроническими гепатитами В и С представлены в табл. 1.

Анализ данных из табл. 1 выявил у пациентов с ХГС статистически значимое превышение объема порции А в 1,5 раза ($43,8 \pm 3,2$ мл) по сравнению с группой контроля. В группе ХГВ объем порции А также превышал

Таблица 2

Распределение пациентов с хроническими гепатитами В и С по группам в зависимости от состояния моторики желчевыводящих протоков

Нарушение моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта (группы больных)	ХГС, n = 63		ХГВ, n = 56	
	Абс.	%	Абс.	%
Нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря				
Гипермоторная дисфункция ЖП	7	11,1	4	7,1
Гипомоторная дисфункция ЖП	2	3,2	0	0
Всего	9	14,3	4	7,1
Нарушение тонуса сфинктеров				
Гипертонус СО	5	7,9	2	3,6
Недостаточность СО	5	7,9	10	17,8
Гипертонус СО + спазм сфинктера Люткенса	15	23,8	2	3,6*
Всего	25	39,6	14	25
Сочетание нарушения работы сфинктерного аппарата и ЖП				
Гипертонус СО + гипермоторная дисфункция ЖП	7	11,1	6	10,7
Гипертонус СО + гипомоторная дисфункция ЖП	5	7,9	2	3,6
Недостаточность СО + гипермоторная дисфункция ЖП	13	20,7	28	50*
Недостаточность СО + гипомоторная дисфункция ЖП	3	4,8	0	0
Всего	28	44,5	36	64,3*

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с группой ХГС.

объем в контрольной группе в 1,3 раза, но статистически незначимо, составив $37,0 \pm 2,0$ мл. Напряжение желчи в этой порции статистически значимо отличалось в группах ХГС и ХГВ ($2,71 \pm 0,53$ мл/мин и $2,15 \pm 0,87$ мл/мин соответственно) от группы контроля ($p = 0,000001$), что указывало на наличие дуоденальной гипертензии в исследуемых группах больных. В группе ХГС увеличение напряжения порции А статистически более значимо выражено, чем в группе ХГВ ($p = 0,000001$). Объем порции В в группе ХГС был достоверно меньше — $38,8 \pm 4,2$ мл, чем в контрольной группе и в группе ХГВ ($p = 0,000063$). У пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) в обеих группах наблюдалось статистически значимое ($p = 0,000001$) укорочение времени опорожнения желчного пузыря (ЖП) по сравнению с группой контроля, причем укорочение времени статистически значимо более выражено в группе ХГС ($p = 0,000001$) по сравнению с группой ХГВ. Кроме того, как в группе ХГС, так и в группе ХГВ выявлено статистически значимое повышение напряжения желчи в порции В по сравнению с группой контроля ($p = 0,00015$). Все эти изменения показателей порции В свидетельствовали о наличии гипермоторной дисфункции ЖП у пациентов с хроническими гепатитами В и С. Напряжение печеночной желчи (порции С) статистически значимо выше ($p = 0,000073$) у пациентов

с ХВГ по сравнению с группой контроля и составляло $2,64 \pm 0,52$ мл/мин в группе ХГС и $2,18 \pm 0,41$ мл/мин в группе ХГВ. Причем напряжение желчи в порции С у пациентов с ХГС статистически значимо ($p = 0,000073$) выше, чем в группе ХГВ. Высокое напряжение желчи этой порции свидетельствовало о повышении печеночного холереза. При оценке работы сфинктера Одди (СО) выявлены следующие нарушения: в группе ХГС время открытия СО было выше, чем в группе контроля, что указывало на гипертонус СО. В группе ХГВ, наоборот, отмечалось снижение времени открытия СО по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о гипотонии СО. Статистически значимых отличий между группами в работе СО зарегистрировано не было.

Учитывая выявленные нарушения моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта, были выделены следующие группы больных (табл. 2).

Анализ данных, представленных в табл. 2, показал, что среди функциональных нарушений билиарного тракта у пациентов с ХВГ преобладали сочетанные нарушения как в работе ЖП, так и сфинктерного аппарата. Эти изменения статистически значимо ($p < 0,05$) чаще регистрировались более чем у половины группы ХГВ (64,3%) и у 44,5% человек из группы ХГС. Так, нарушения моторики желчевыводящих протоков в виде гипермоторной дисфункции ЖП в сочетании с недоста-

точностью СО статистически значимо чаще выявлялись в группе ХГВ (50%) в сравнении с группой ХГС (20,7%). Сочетание гипомоторной дисфункции ЖП с гипертонусом СО статистически незначимо встречалось в обеих группах с хроническими гепатитами. Нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП по гипертоническому типу в сочетании с гипертонусом сфинктера Одди регистрировалось у 11,1% человек с ХГС и у 10,7% — с ХГВ. Гипомоторная дисфункция ЖП в сочетании с недостаточностью сфинктера Одди встречалась только в группе ХГС у 3 человек. Изолированное нарушение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря выявлено у 14,3% человек с ХГС и у 7,1% с ХГВ. Так, гипермоторная дисфункция ЖП в группе ХГС регистрировалась у 11,1% человек, в группе ХГВ — у 7,1%. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Нарушение функции желчного пузыря по гипомоторному типу без дистонии сфинктерного аппарата выявлено лишь у 2 человек (3,6%) и только в группе ХГС. Изолированное нарушение в работе сфинктерного аппарата выявлено у четверти группы ХГВ и у 39,4% группы ХГС. Среди этих изменений в группе ХГС в сравнении с группой ХГВ статистически значимо чаще встречалась дистония в работе обоих сфинктеров (23,8% и 3,6% соответственно). Изолированный гипертонус СО выявлен у 5 человек (7,9%) с ХГС и лишь у 2 человек (3,6%) с ХГВ. Изолированное нарушение работы СО в виде его недостаточности регистрировалось у части пациентов с ХГС (7,9%) и у 17,8% группы ХГВ. Отсутствие нарушений моторно-эвакуаторной функции ЖВС в группе ХГВ регистрировалось лишь у 2 человек (3,6%) и у одного (1,6%) — в группе ХГС.

Таким образом, в группе ХГС гипермоторная дисфункция ЖП регистрировалась у 27 человек (42,9%), что статистически значимо реже ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ (38 человек, 67,8%). Гипомоторная дисфункция ЖП выявлена у 10 человек из группы ХГС (15,9%), что статистически чаще ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ (2 человека, 3,6%). Нормальная функция ЖП регистрировалась в группе ХГС у 26 пациентов (41,2%), в группе ХГВ — у 16 (28,6%). Гипертонус сфинктера Одди в группе ХГС зарегистрирован у половины группы (32 человека, 50,8%), что статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем в группе ХГВ (12 человек,

21,4%). Недостаточность СО в группе ХГС выявлена у 21 пациента (33,3%), в группе ХГВ — у 38 человек (67,8%), что статистически значимо чаще ($p < 0,05$). Нормальный тонус СО в группе ХГС выявлен лишь у 10 человек (15,9%), в группе ХГВ — у 6 (10,7%), что свидетельствует о значительных отклонениях в работе сфинктера Одди при ХВГ.

Клинические проявления функциональных нарушений ЖВС у пациентов с ХВГ соответствовали хорошо известным признакам. Так, гипомоторная дисфункция ЖП сопровождалась болью тупого характера, чувством давления, распирающего в правом подреберье, эпигастриальной области, усиливающихся при смене положения тела, возникающих после погрешности в питании (жирная, жареная пища). При гипермоторной дисфункции ЖП больные жаловались на коликообразные боли в правом подреберье с иррадиацией в спину, под правую лопатку, правое плечо, эпигастриальную область. Боли провоцировались приемом жирной, жареной пищи, физической нагрузкой, а также стрессовой ситуацией. Часть больных отмечала чувство горечи, особенно в утренние часы, тошноту, метеоризм.

Всем пациентам с ХВГ проведено исследование микроскопического состава желчи, результаты отражены в табл. 3.

Анализируя данные, представленные в табл. 3, видно, что у пациентов с ХВГ регистрировались изменения микроскопического состава желчи во всех порциях, что косвенно указывало на наличие воспалительного процесса в ЖВС. Так, в группе ХГС выявлены следующие изменения микроскопического состава желчи: слизь в порции А обнаружена у 57 человек (90,5%), в порции В — у 46 (73%) и в порции С — у 55 человек (87,3%). Эпителий цилиндрический в большом количестве в порции А встречался у чуть более половины группы (55,5%), в порции В — у 1/3 группы (20 человек), в порции С — у 28 человек (44,4%). Присутствие лейкоцитозидов более 10 в поле зрения в порции А выявлено у 10 человек (15,8%), в пузырной порции — у 6 человек (9,5%) и в печеночной порции — у 12 человек (19%). Обнаружение цилиндрического эпителия и слизи в значительном количестве, а также избыточного количества лейкоцитозидов свидетельствовало о наличии воспалительного процесса ЖВС. У небольшой части пациентов выявлены желчные соли в большом количестве: в порции А — у 3 человек (4,8%), в пор-

Таблица 3				
Микроскопический состав желчи у пациентов с хроническими гепатитами В и С				
Микроскопический состав желчи	ХГС, n = 63		ХГВ, n = 56	
	Абс.	%	Абс.	%
Порция А				
Слизь	57	90,5	38	67,8
Эпителий единичный	24	38,1	22	39,3
значительное количество	35	55,5	24	42,8
Лейкоцитозиды:	45	71,4	28	50
единичные в п/зр.	33	52,4	16	28,6
5–10 в п/зр.	2	3,2	5	8,9
более 10 в п/зр.	10	15,8	7	12,5
Желчные соли:	13	20,6	16	28,6
единичные	10	15,8	8	14,3
большое количество	3	4,8	8	14,3
Паразиты, простейшие	0	0	0	0
Порция В				
Слизь	46	73	29	51,8
Эпителий единичный	27	42,8	31	55,4
большое количество	20	31,7	12	21,4
Лейкоцитозиды:	39	61,9	21	37,5
до 10 в п/зр.	33	52,4	15	26,8
более 10 в п/зр.	6	9,5	6	10,7
Желчные соли:	10	15,8	12	21,4
единичные	4	6,3	8	14,3
большое количество	6	9,5	4	7,1
Паразиты, простейшие	0	0	0	0
Порция С				
Слизь	55	87,3	39	69,6
Эпителий единичный	29	46	32	57,1
большое количество	28	44,4	14	25
Лейкоцитозиды:	43	68,2	25	44,6
до 10 в п/зр.	31	49,2	20	35,7
более 10 в п/зр.	12	19	5	8,9
Желчные соли:	13	20,6	12	21,4
единичные	7	11,1	12	21,4
большое количество	6	9,5	0	0
Паразиты, простейшие	0	0	0	0

циях В и С — у 6 человек в каждой (9,5%), что указывало на высокую литогенность желчи. Паразиты и простейшие не выявлены ни в одном случае.

В группе ХГВ регистрировались следующие изменения в микроскопическом составе желчи: в порции А слизь обнаружена у 38 человек (67,8%), в порции В — у 29 (51,8%), в порции С — у 39 (69,6%). Эпителий в значительном количестве выявлен в порции А — у 24 человек (42,8%), в порции В — у 12 (21,4%) и в порции С — у 5 человек (8,9%). Лейкоцитозиды более 10 в поле зрения присутствовали в порции А у 7 человек (12,5%), в порции В — у 6 человек (10,7%) и в порции С — у 5 человек (8,9%). Желчные соли в избыточном количестве выявлены в порции А у 8 человек (14,3%), в пузырной порции — у 4 (7,1%), в порции С желчные соли встречались единичные у пятой

части группы (21,4%). Паразитов и простейших также, как и в группе ХГС, выявлено не было.

Выводы

Итак, анализируя данные, полученные в результате хромотического минута-тированного дуоденального зондирования, можно сделать вывод, что при хронических гепатитах В и С имеют место выраженные изменения функционального состояния билиарного тракта как в работе сфинктерного аппарата, так и в работе ЖП, а также дуоденальная гипертензия и повышение печеночного холереза. Выявленные изменения микроскопического состава желчи также косвенно указывают на наличие воспалительного процесса в ЖВС у пациентов с хроническими гепатитами В и С. Данные изменения билиарного статуса часто требуют уточнения и коррекции,

но игнорируются лечащими врачами, снижая качество жизни пациентов. ■

Литература

1. Stanaway J. D., Flaxman A. D., Naghavi M. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. 2016 Sep 10. 388 (10049): 1081–1088.
2. World Health Organization. World hepatitis day: 28 July. Hepatitis A & E. Available at <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/hepatitis-a-e.pdf?ua=1>. 2014; Accessed: June 12, 2017.
3. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015 Mar. <http://www.who.int/publications/guidelines/>
4. Thomas E., Yoneda M., Schiff E. R. Viral hepatitis: past and future of HBV and HDV // Cold Spring Harb Perspect Med. 2015, Feb 2. 5 (2): a021345.
5. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet no 164. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Updated: April 2017; Accessed: June 12, 2017.
6. Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Росс. мед. журнал. 2001; 2: 13–18.
7. Lefkowitz J. H., Schiff E. R., Davis G. L., Perrillo R. P., Lindsay K., Bodenheimer H. C. Jr. et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter comparative study with chronic hepatitis B // Gastroenterology. 1993; 104: 595–603.
8. Gupta E., Chakravarti A. Viral Infections of the Biliary Tract Saudi // J Gastroenterol. 2008 Jul; 14 (3): 158–160.
9. Delladetsima J. K., Vafiadis I., Tassopoulos N. C., Kyriakou V., Apostolaki A. HBcAg and HBsAg expression in ductular cells in chronic hepatitis B // Liver. 1994; 14: 71–75.
10. Палатова Л. Ф., Котельникова Л. П. Взаимосвязь патологии печени и желчных путей // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000; 2: 78–83.
11. Kumar K. S., Saboorian M. H., Lee W. M. Cholestatic presentation of chronic hepatitis C: A clinical and histological study with a review of the literature // Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 2066–2073.
12. Sharma S. S. Sphincter of Oddi dysfunction in patients addicted to opium: an unrecognized entity Gastrointest // Endosc. 2002; 55 (3): 427–430.
13. Lorient M. A., Bronowicki J. P., Lagorce D., Lakehal F., Persico T., Barba G. Permissiveness of human biliary epithelial cells to infection by hepatitis C virus // Hepatology. 1999; 29 (5): 1587–1595.
14. Haruna Y., Kanda T., Honda M., Takao T., Hayashi N. Detection of hepatitis C virus in the bile and bile duct epithelial cells of hepatitis C virus-infected patients // Hepatology. 2001; 33: 977–980.
15. Зубовский Г. А., Понов В. И. Гепатобилисцинтиграфия с 99 т Тс-ХИДА // Мед. радиология. 1981; 10: 34–40.
16. Маев И. В., Саечникова Е. Д. Заболевания желчевыводящих путей и печени: лечение препаратом Гепабене // Фарматека. 2004; 5: 28–31.
17. Максимов В. А., Галкин В. А. Холесекрция у больных хроническим некалькулезным холециститом // Гастроэнтерология. Киев: Здоровье. 1984; 16: 81–83.
18. Волошина Н. Б. Клинико-патогенетическая характеристика поражения внепеченочных желчевыводящих путей при хронических вирусных гепатитах. Автореф. дис. ... д.м.н. Новосибирск, 2004. 42 с.
19. Неронов В. А. Проблема хронической билиарной недостаточности при вирусных поражениях печени. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2010. 46 с.
20. Останко В. Л. Состояние желчевыводящей системы при хроническом вирусном гепатите С: клинико-биохимические и морфофункциональные аспекты: Автореф. дис. ... к.м.н. Томск, 2010. 23 с.
21. Жданов К. В., Гусев Д. А., Яременко М. В. Патология желчевыводящих путей при хроническом гепатите С у лиц молодого возраста // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 12 (Приложение 17): 84.
22. Максимов В. А., Чернышев А. Л., Тарасов К. М. Дуоденальное исследование. М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. 192 с.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! 24-26 октября 2017 года состоится **XVI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС** «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» Москва, отель «Космос»

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XVI Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2017.pedklin.ru



Реклама 16+

Бактериальные лизаты (ОМ-85) у детей: старые и новые возможности применения

Н. Г. Колосова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Использование бактериальных лизатов в качестве иммуномодуляторов для повышения иммунологической реакции широко обсуждается. Данный обзор обобщает основные клинические исследования по изучению влияния бактериального лизата ОМ-85 на инфекции дыхательных путей. Результаты показывают, что уменьшается среднее число острых респираторных заболеваний (ОРЗ) при применении ОМ-85, а также частота обострений у пациентов с рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей и количество курсов антибиотиков. Данные систематических обзоров показали, что ОМ-85 является особенно полезным для детей с рекуррентными ОРЗ.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, профилактика, дети, бактериальные лизаты, ОМ-85.

Abstract. Use of bacterial lysates as immunomodulators for increase of immunologic reaction is widely discussed. This review generalizes main clinical studies on influence of bacterial lysate OM-85 on respiratory infections. The results show that average amount of acute respiratory diseases (ARD) is decreased in application of OM-85, as well as frequency of exacerbations in patients with chronic bronchopulmonary pathology and number of antibiotic courses. The data of systematic reviews show that OM-85 is especially useful for children with recurrent ARD.

Keywords: acute respiratory diseases, prevention, children, bacterial lysates, OM-85.

Инфекции дыхательных путей являются широко распространенной проблемой здоровья взрослых и детей, что влечет за собой повышенные экономические затраты во всем мире: до 20% медицинских консультаций, 30% пропусков работы и 75% всех назначений антибиотиков [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения они являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире [2]. Частота инфекций снижается по мере взросления, но средний уровень заболеваемости у взрослых по-прежнему составляет два раза в год.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) поражают как верхние, так и нижние дыхательные пути и могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов. Наиболее частой причиной болезни, как правило, являются вирусы, такие как вирусы гриппа и парагриппа, РС-вирус, аденовирус, риновирусы [1]. Однако некоторые бактерии вызывают осложнения ОРЗ, такие как острый средний отит, синусит, бронхит, пневмония. Исследования показали, что общий процент осложнений

составляет более 15%. Простые эпизоды респираторной инфекции, как правило, имеют хороший прогноз, но при рецидиве и/или бактериальной суперинфекции могут привести к многочисленным осложнениям, требующим различных медицинских и хирургических процедур, в частности, соответствующей антибактериальной терапии. Кроме того, продолжительность детской ОРЗ нередко затяжное. К тому же рекуррентные инфекции дыхательных путей могут быть вызваны различными видами бактерий, например, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter* spp., *Chlamydophila pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Nocardia asteroides*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др. [3].

Следует отметить, что транзиторные изменения в системе иммунитета у ребенка связаны с постепенным созреванием иммунной системы, что способствует частым ОРЗ. Однако они не являются признаком иммунодефицита, а связаны чаще всего с высоким уровнем контактов с источниками инфекции. В условиях детского коллектива формируется групповой иммунитет к ряду возбудителей,

на что указывает высокий процент носительства при отсутствии заболеваний [1, 3].

Одним из традиционных терапевтических подходов для профилактики и лечения бактериальных инфекций дыхательных путей является прием антибиотиков, особенно при повторных эпизодах заболевания. Однако их эффективность существенно снизилась за эти годы (скорее всего из-за частого и неправильного употребления антибиотиков, которая изменила восприимчивость распространенных респираторных патогенов), таким образом сводя к минимуму преимущества для пациента. Поэтому вакцинация остается наиболее эффективным и целенаправленным методом профилактики респираторных инфекций [1]. Однако, к сожалению, современные возможности позволяют профилировать лишь небольшое количество респираторных инфекций (грипп, пневмококковая, гемофильная), а возбудителей ОРЗ гораздо больше, чем существующих вакцин. Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость и специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому препараты, влияющие на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций

↑ Th1-ответа:

- ↑ продукции α -интерферона

↓ Th2-ответа:

- ↓ продукции ИЛ-4
- ↓ IgE

↑ уровней иммуноглобулинов:

- ↑ секреторный IgA
- ↑ сывороточные уровни IgA, IgM, IgG

↑ активности моноцитов и макрофагов:

- ↑ продукции ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12

Фагоцитирующие клетки

- ↑ продукции NO
- ↓ продукции O_2
- ↑ молекулы адгезии

Рис. Механизм действия Бронхо-Мунала на иммунный ответ

дыхательных путей, имеют большое значение.

В настоящее время спектр иммунокорректирующих препаратов довольно широк, и следует отметить, что большинство иммунокорректирующих препаратов (стимуляторы, модуляторы) не имеют четкой селективности воздействия на различные звенья иммунной системы. Их использование требует строгого учета показаний и противопоказаний, динамического клинического и иммунологического контроля, а повторные курсы обычно проводят не чаще, чем 1–2 раза в год.

Большую популярность приобретают различные бактериальные иммуномодуляторы. Они могут быть системного (Бронхо-Мунал, Рибомунил, Бронхо-Ваксом и др.) или преимущественно топического действия (ИРС 19, Имудон).

Одним из современных высокоэффективных бактериальных иммуномодуляторов является ОМ-85 (торговое название Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом), содержащий лиофилизированный лизат наиболее частых возбудителей острых респираторных заболеваний: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branhamella*

carralis, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans*. Препарат может назначаться детям с 6 месяцев (детские формы препарата) и зарекомендовал себя в качестве эффективного средства профилактики [4].

ОМ-85 применяют внутрь в капсулах, содержащих 3,5 мг лиофилизированного экстракта для детей с 6 месяцев и 7 мг для взрослых и детей с 12 лет. В кишечнике лиофилизированные бактерии оказывают действие на пейеровы бляшки, тем самым активируя Т- и В-лимфоциты. Иммунные клетки затем транспортируются с лимфой в лимфатические узлы брыжейки, чтобы созреть. Активированные иммунные клетки мигрируют в слизистую оболочку дыхательных путей и стимулируют врожденный и адаптивный иммунитет, а также выработку секреторных антител IgA в слизистой дыхательных путей [3, 4].

Защитный эффект от бактерий ОМ-85 реализует в основном из-за своей модулирующей роли на клеточный и гуморальный ответы. В частности, последние исследования показывают, что иммунопротекторное действие ОМ-85 опосредуется стимуляцией Th1-клеточного ответа [5], а также путем стимулирования синте-

за иммуноглобулинов, в основном IgA В-лимфоцитами. Также ОМ-85 влияет на клеточный ответ, повышает врожденный иммунитет в респираторной системе, стимулируя фагоцитарную активность, тем самым увеличивая уничтожение вторгшихся патогенов [6]. Описаны различные механизмы, с помощью которых бактериальный лизат стимулирует фагоцитирующие клетки. MaueI и соавт. показали, что бактериальные иммуномодуляторы увеличивают производство супероксидов и нитритов альвеолярными макрофагами, тем самым повышая бактерицидный и цитолитический эффекты [7]. Кроме того, экспериментальные данные показали, что ОМ-85 повышает экспрессию молекул адгезии [8] и CD-14-независимый путь активации лейкоцитов. Более подробно основные механизмы действия ОМ-85 обобщены на рис.

Иммуностимулирующие компоненты ОМ-85, а именно: порин, мурин, и N-концевая часть липопротеина, вероятно, активируют иммунную систему путем связывания толл-подобных рецепторов (TLRs) [5, 9, 10].

Доказательства эффективности и безопасности ОМ-85 у детей

Увеличение как специфического, так и неспецифического ответа иммунной системы считается ключевым моментом при лечении и профилактике ОРЗ. В этой связи эффективность ОМ-85 в укреплении иммунной системы и сокращение количества ОРЗ были исследованы в значительном количестве клинических испытаний и проанализированы в систематических обзорах.

Большинство рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных у детей с ОРЗ, продемонстрировали эффективность и безопасность ОМ-85.

Еще в 1993 г. Collet с соавт. изучено влияние лечения ОМ-85 у детей от 6 до 36 месяцев [11]. В то время как риск ≥ 4 ОРЗ/год в конце наблюдения был существенно ниже в группе лечения по сравнению с плацебо, выявлено снижение на 48% риска ≥ 3 эпизодов инфекции верхних дыхательных путей в течение уже 3-месячного периода лечения в группе, получавшей ОМ-85.

ОРЗ часто являются причиной пропущенных учебных дней у детей в возрасте от 6 до 13 лет. Одно из исследований показало эффективность

профилактики повторных эпизодов респираторных инфекций с помощью ОМ-85 у детей, находящихся в детском доме и подверженных микробной контаминации [12]. По окончании исследования среднее количество ОРЗ в группе ОМ-85 составила 1,0 (0,0–3,0, 5-й и 95-й перцентиль), а в контрольной группе — 3,0 (2,0–5,0, 5-й и 95-й перцентиль) ($p < 0,05$). Кроме того, авторы показали, что лечение ОМ-85 значительно уменьшило количество пропущенных дней в школе, а также курсов антибиотиков и продолжительность заболевания ($p < 0,001$), по сравнению с плацебо.

Эффективность ОМ-85 для предотвращения ОРЗ у детей дошкольного и школьного возраста была подтверждена исследованием Gutiérrez-Tarango и соавт. [13]. В данном исследовании в дополнение к снижению количества и длительности респираторных инфекций в группе лечения по сравнению с плацебо (среднее $\pm$ SD: $5,04 \pm 1,99$ против $8,0 \pm 2,55$ соответственно) авторы наблюдали значительное снижение количества курсов антибиотиков ($p < 0,001$ в обоих случаях).

ОМ-85 значительно снижает средний уровень заболеваемости инфекцией верхних дыхательных путей на 16% ($p < 0,05$ по отношению к группе плацебо) у детей с повторными эпизодами ОРЗ у детей 3–8 лет [14]. Различия между двумя группами увеличились в течение 5-месячного периода наблюдения. При этом уменьшение частоты заболеваний верхних дыхательных путей, хотя и значительное, менее выражено, чем в предыдущих исследованиях. Эти параметры могут быть связаны с повышенной восприимчивостью к ОРЗ определенных групп [12] или вследствие экологических воздействий [13], что указывает на большую эффективность бактериальных лизатов у детей с повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям.

Несмотря на то, что увеличение частоты обострений астмы и синдрома бронхиальной обструкции, провоцируемых респираторными агентами, является основным в детской популяции, эти состояния обычно входят в число критериев исключения в педиатрических клинических испытаниях, поэтому данных по этому вопросу недостаточно. Тем не менее изучаются возможности профилактики бронхообструкции на фоне ОРЗ [15]. Современные методы терапии, включая ингаляционные кортикостероиды, имеют ограничен-

ную эффективность в предотвращении вирус-индуцированных приступов затрудненного дыхания, возникающих у детей раннего возраста. Таким образом, необходима первичная и вторичная профилактика у детей с вирус-индуцированными приступами свистящего дыхания. Эффективность ОМ-85 для уменьшения частоты свистящего дыхания была исследована у 75 детей дошкольного возраста [16]. В этом рандомизированном, двойном слепом исследовании авторы продемонстрировали сокращение на 37,9% количества приступов затрудненного дыхания у леченых пациентов по отношению к плацебо ($p < 0,01$), что говорит об эффективности ОМ-85 для вторичной профилактики у этой группы пациентов. На сегодняшний день недостаточно данных об эффективности бактериальных лизатов в предотвращении респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями, подчеркивается возможность использования этого метода и дальнейшее изучение эффективности у детей с астмой.

Многие исследования у взрослых продемонстрировали, что ОМ-85 увеличивает уровень секреторного IgA, а также IgA, IgG и IgM в в сыворотке крови [3].

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное у детей с острыми респираторными инфекциями, показало значительное снижение уровня IgG4 подкласса на фоне использования ОМ-85 [17]. Поскольку активная роль IgG4 подкласса была продемонстрирована в гиперчувствительности I типа, эти данные демонстрируют, что дополнительная терапия ОМ-85 может быть полезна для уменьшения тяжести ОРЗ у детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей.

Антигенный эффект ОМ-85 был изучен также в популяции детей с дефицитом IgA, с целью оценить риск развития аутоиммунных реакций [18]. В этом 4-летнем проспективном исследовании у 63 детей с дефицитом IgA, с повторными фебрильными инфекциями и инфекциями дыхательных путей, ОМ-85 назначался 37 детям. В конце исследования частота ОРЗ не отличалась в двух группах детей с дефицитом IgA. Однако при этом отсутствовали клинические и лабораторные аутоиммунные маркеры у детей, получивших лечение.

Общий эффект ОМ-85 в лечении инфекций дыхательных путей рассматривался также в систематических обзорах. Систематический качественный анализ 13 клинических исследований (2721 пациент) выявил слабое доказательство в пользу ОМ-85 для профилактики инфекций у детей, с тенденцией к уменьшению числа инфекций [19].

В 2010 г. Schaad провел систематический обзор для оценки эффективности ОМ-85 для профилактики ОРЗ у детей [20]. Восемь рандомизированных контролируемых исследований были включены в исследование (дети в возрасте 1–12 лет). Было показано снижение на 26,2% частоты респираторных инфекций. Результаты исследований были очень разнородны из-за клинических и методологических разнообразий. Однако автор указывает на то, что благоприятное действие ОМ-85 было особенно выражено у детей с высоким риском инфекций дыхательных путей.

В своем последнем обновлении систематического обзора «Иммуностимуляторы для профилактики инфекций респираторного тракта у детей» Del Rio Navarro и соавт. показали, что среди проанализированных 35 исследований (участников 4060, < 18 лет, не страдающих астмой, атопией или хроническими респираторными заболеваниями) наблюдалось в целом снижение ОРЗ на 40% [21, 22]. Они предположили, что лучший эффект от снижения заболеваемости зависит от фоновых состояний, и пришли к выводу, что иммуномодуляторы следует назначать только детям с доказанной высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям [22].

Небольшое количество систематических обзоров связано с высокой гетерогенностью исследований и недостаточным количеством пациентов в некоторых исследованиях [3, 22].

Современные рекомендации предписывают возможность применения бактериальных лизатов в острый период заболевания и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с этиотропной терапией. В педиатрической практике используют детские формы ОМ-85, в которых содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (0,0035 г). Для профилактики инфекционных заболеваний дыхатель-

ных путей препарат применяют тремя 10-дневными курсами с 20-дневными интервалами между ними [4]. Эффект ОМ-85 сохраняется в течение 6 месяцев, что важно для определения интервала между курсами. У детей с частыми повторными заболеваниями в течение года показано проведение двух трех-месячных курсов по 10 дней каждый месяц.

Для лечения препарат используется в остром периоде заболевания — по 1 капс./сут до исчезновения симптомов заболевания, но не менее 10 дней. В последующие 2 мес возможно профилактическое применение препарата по 1 капс. в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. У детей раннего возраста содержимое капсулы растворяют в небольшом количестве жидкости (молоко, чай, сок) [4].

Таким образом, эффективность и безопасность ОМ-85 были продемонстрированы в нескольких клинических испытаниях, а также в системных аналитических обзорах [23]. Профилактика респираторных инфекций является основополагающей в педиатрии, где частота острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей значительна. Соотношение риск/польза благоприятное при использовании ОМ-85 в качестве профилактики. Кроме того, важными являются данные в отношении снижения использования антибиотиков, облегчения симптомов и продолжительности болезни.

Имеются также данные о перспективах использования ОМ-85 у определенных групп пациентов, например, таких как пациенты ВИЧ-инфицированные, с хроническими заболеваниями легких, атопическим дерматитом [24–26]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные и подтвердить положительные результаты при лечении ОМ-85, а также более точно определить оптимальную дозу и режим дозирования. ■

Литература

1. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей / Под ред. проф. Н. А. Геппе, проф. А. Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
2. Williams B. G., Gouws E., Boschi-Pinto C., Bryce J., Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections // *Lancet Infect Dis*. 2002, 2: 25–32. 10.1016/S1473–3099 (01)00170–0.
3. MiceliSopo S., Onesimo R., Giorgio V., Fundarò C., Tabacco F., Calvani M. Efficacy of over-the-counter immunostimulants in the prevention of paediatric recurrent acute respiratory tract infections. Criticisms and pitfalls of available metanalyses // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011, 43 (5): 157–161.
4. Официальная инструкция препарата Бронхо-мунал. Рег. номер П N011633/01 https://medi.ru/instrukciya/bronkho-munal-p_12515/.
5. Huber M., Mossmann M., Bessler W. G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV // *Eur J Med Res*. 2005, 10: 209–217.
6. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // *Pneumonol Alergol Pol*. 2008, 76: 353–359.
7. Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages // *Int J Immunopharmacol*. 1989, 11: 637–645. 10.1016/0192–0561 (89)90149–5.
8. Duchow J., Marchant A., Delville J. P., Schandene L., Goldman M. Upregulation of adhesion molecules induced by Broncho-Vaxom® on phagocytic cells // *Int J Immunopharmacol*. 1992, 14: 761–766. 10.1016/0192–0561 (92)90073-T.
9. Alyanaki M. A., Grela F., Aumeunier A., Chiavaroli C., Gouarin C., Bardel E., Normier G., Chateaufort L., Thiebaut N., Bach J. F. Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes // *Diabetes*. 2006, 55: 179–185. 10.2337/diabetes.55.01.06.db05–0189.
10. Navarro S., Cossalter G., Chiavaroli C., Kanda A., Fleury S., Lazzeri A., Cazzarelli J., Sparwasser T., Dombrowski D., Glaichenhaus N., Julia V. The oral administration of bacterial extracts prevents asthma via the recruitment of regulatory T cells to the airways // *Mucosal Immunol*. 2011, 4: 53–65. 10.1038/mi.2010.51.
11. Collet J. P., Ducruet T., Kramer M. S., Haggerty J., Floret D., Chomel J. J., Durr F. The Epicrèche Research Group: Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers // *Pediatr Infect Dis J*. 1993, 12 (8): 648–652.
12. Jara-Pérez J. V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial // *Clin Ther*. 2000, 22: 748–759.
13. Gutiérrez-Tarango M. D., Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // *Chest*. 2001, 119: 1742–1748.
14. Schaad U. B., Mütterlein R., Goffin H. BV-Child Study Group: Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study // *Chest*. 2002, 122: 2042–2049.
15. Holt P. G., Sly P. D. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007, 7: 547–555.
16. Razi C. H., Harmanci K., Abaci A., Özdemir O., Hızlı S., Renda R., Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // *J Allergy Clin Immunol*. 2010, 126: 763–769.
17. Del-Río-Navarro B. E., Luis Sienna-Monge J. J., Berber A., Torres-Alcántara S., Avila-Castañón L., Gómez-Barreto D. Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003, 31: 7–13.
18. Karaca N. E., Gulez N., Aksu G., Azarsiz E., Kutukculer N. Does OM-85 BV prophylaxis trigger autoimmunity in IgA deficient children? // *Int Immunopharmacol*. 2011, 11: 1747–1751.
19. Steurer-Stey C., Bachmann L. M., Steurer J., Tramèr M. R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review // *Chest*. 2004, 126: 1645–1655.
20. Schaad U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J Pediatr*. 2010, 6: 5–12.
21. Del-Río-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flenady V., Sienna-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Evid Based Child Health*. 2012, 7: 629–717.
22. Del-Río-Navarro B. E., Blandon-Vigil V. Commentary on «Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic review» // *Eur J Pediatr*. 2008, 167: 121–122.
23. Fernando De Benedetto, Gianfranco Sevieri. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013, 8: 33.
24. Capetti A., Zucchi P., Landonio S., Terzi R., Argentero B., Ricci E., Rizzardini G. XVIII International AIDS Conference. Efficacy and tolerability of OM-85 BV in the prevention of seasonal respiratory infections in HIV-infected patients at high risk of recurrent events. 2010, Abstract no. TUPE0097.
25. Tang H., Fang Z., Xiu Q. On behalf of the Broncho-Vaxom Study Group (Shanghai, China): ERS Annual Congress. Efficacy and safety of bacterial lysates in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation. 2011, Abstract number 3358.
26. Bodemer C., Guillet G., Cambazard F., Boralevi F., Ballarín S., Milliet C. et al. Adjuvant treatment with the bacterial lysate (OM-85) improves management of atopic dermatitis: A randomized study // *PLoS ONE*. 2017, 12 (3): e0161555. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161555>.

Беспигментная меланома

Н. П. Малишевская*,¹, доктор медицинских наук, профессор
А. В. Соколова**, кандидат медицинских наук

* ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

** Клиника «Уральская», Екатеринбург

Резюме. Проведен систематический анализ причин позднего выявления злокачественных новообразований кожи, в том числе беспигментной меланомы, клинических и тактических ошибок врачей неонкологического профиля, анализ запущенных случаев меланомы кожи, экспертный анализ клинических диагнозов, установленных больным с меланомой кожи, что позволило определить наиболее типичные варианты диагностических ошибок.

Ключевые слова: меланома кожи, беспигментная меланома, ошибки диагностики меланомы, акральная меланома, акральная беспигментная меланома, дифференциальный диагноз, клинический случай.

Abstract. A systematic analysis of the causes of late detection of malignant tumors of the skin, including amelanotic melanoma, clinical and tactical mistakes of non cancer doctors, analysis of advanced cases of melanoma, , expert analysis of clinical diagnoses, established in patients with melanoma were carried out and allowed to identify the most common variants of diagnostic errors.

Keywords: skin melanoma, amelanotic melanoma, mistakes in diagnostics of melanoma, acral melanoma, acral amelanotic melanoma, differential diagnosis, clinical case.

Современная эпидемиологическая ситуация по злокачественным новообразованиям кожи в Российской Федерации характеризуется прогрессивным ростом заболеваемости населения раком кожи и меланомой; увеличением доли злокачественных новообразований (ЗНО) кожи в структуре общей онкологической заболеваемости и сохранением в ней лидирующих позиций, особенно среди женского населения и лиц старше 60 лет; высокими показателями среднегодовых темпов прироста и общего прироста за период 2003–2013 гг., в 2 раза превышающими аналогичные показатели по всей онкологической заболеваемости.

В 2013 г. в РФ было выявлено 75112 новых случаев ЗНО кожи (С43, С44, С46.0), из них 8974 меланомы (С43) и 66138 других новообразований кожи. Среди всех ЗНО кожи удельный вес меланомы составил 11,95%, рака кожи — 88,05% [1, 2].

Результаты анализа состояния диагностики ЗНО кожи в РФ свидетельствуют о сохраняющейся проблеме несвоевременной диагностики меланомы. На I стадии опухолевого процесса в 2013 г. было выявлено лишь 29,9% больных. Только каждый пятый больной (19,1%) выявляется активно, каждый четвертый (23,8%) — в запущенных (III,

IV) стадиях опухолевого процесса, что сохраняет показатель первогодичной летальности на высоком для опухолей визуальной локализации уровне (12,3% больных меланомой погибают в течение одного года с момента установления диагноза).

Среди задач, предусмотренных национальной онкологической программой [3], — увеличение показателей выявляемости больных на ранних стадиях злокачественного процесса и, как следствие, снижение смертности и инвалидности населения от злокачественных новообразований. Одной из приоритетных задач является обеспечение диагностики опухолевых заболеваний визуальных локализаций, в том числе меланомы кожи (МК), на ранних стадиях.

Данные официальной статистики, некоторых публикаций и собственные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что нередко больной со злокачественным новообразованием кожи несвоеременно обращается к врачу, когда опухоль имеет уже распространенный характер (глубокий уровень инвазии, иногда метастазы), либо длительное время наблюдается у врачей общей лечебной сети, дерматологов, косметологов, хирургов с ошибочным диагнозом и, как следствие, получает неадекватную терапию, в ряде случаев стимулирующую дальнейший злокачественный рост [4–9]. Качество диагностики злокачественных новообразований кожи, особенно ранних форм, нельзя признать удовлетворительным [10–12].

Наибольшее значение в диагностике МК имеют квалификация и опыт врача первичного контакта [13]. Однако частота клинической диагностики опухолей кожи врачами общей лечебной сети невысока и находится на уровне 29,9% [6, 14]. Было установлено, что каждый десятый больной с меланомой на своем диагностическом маршруте проходил через 3–5 инстанций, 17,4% пациентов на догоспитальном этапе получали неадекватное лечение, а 7,9% больных были признаны здоровыми.

Проведенный нами анализ запущенных случаев меланомы показал, что они в равной степени обусловлены как поздним обращением пациентов к врачу (49,5%), так и врачебными ошибками в клинической диагностике на «доонкологическом» амбулаторно-поликлиническом этапе диагностического маршрута больных (50,5%) [6].

Ошибки в диагностике МК по своим последствиям наиболее трагичны. О значительном количестве диагностических ошибок на различных уровнях оказания медицинской помощи пациентам (от первичного обращения пациента к врачу до дальнейшего его наблюдения в поликлиниках и районных больницах как общего, так и дерматовенерологического профиля) свидетельствует высокий удельный вес больных с меланомой, выявляемых на поздних (III–IV) стадиях опухолевого процесса.

Частота ошибок клиницистов в распознавании меланомы варьирует от 18% до 81%, при этом даже первичное гисто-

¹ Контактная информация:
orgotdel_2008@mail.ru



Рис. 1. Больной Ю., 57 лет. Поверхностно-распространяющаяся «ранняя» меланома на фоне меланоцитарного внутридермального невуса, толщина по Бреслоу 0,09, T₁N₀M₀

логическое исследование дает до 20–30% ошибочных результатов [8, 15]. Это влечет за собой неадекватную тактику лечения, приводит к появлению запущенных случаев и неблагоприятному исходу, что недопустимо для опухолей визуальной локализации. Так, по наблюдениям О. М. Конопацкой [4] неправильная тактика врачей при амбулаторном обследовании и лечении больных с пигментными новообразованиями на коже (хирургическое вмешательство при отсутствии пред- и послеоперационной цитологической и гистологической верификации) привела в тому, что у 63,6% пациентов была констатирована диссеминация опухолевого процесса в течение первого года после радикального удаления меланомы.

При раннем выявлении МК, когда толщина новообразования не превышает 0,76 мм (по Breslow), пятилетняя выживаемость наблюдается практически у 95% больных [6, 14, 16–18]. В связи с этим основные задачи современной клинической медицины в отношении МК заключаются в ее ранней диагностике и первичной профилактике, что требует информационного обеспечения разрабатываемых профилактических программ. Последнее обусловлено, во-первых, недостаточным уровнем дерматоонкологических знаний и онкологической настороженности врачей «неонкологических» специальностей, в том числе врачей общей практики, во-вторых, рядом объективных причин, связанных с трудностью клинической диагностики беспигментных и акраль-ных меланом.

В повседневной практике не только дерматологу, но и врачам других специальностей часто приходится встречаться с разнообразными пигментированными новообразованиями кожи, требующими особого внимания и адекватной диагностической тактики. Некоторые авторы [19] считают, что на этапе дифференциальной диагностики каждое пигментное новообразование на коже следует рассматривать как потенциальную меланому.

Экспертный анализ клинических диагнозов, установленных больным с МК на догоспитальных этапах их диагностического маршрута, позволил определить наиболее типичные варианты диагностических ошибок. Нередко при МК ставится ошибочный диагноз «фиброма», «себорейный кератоз», «ангиокератома» и другие, что влечет за собой последующую неадекватную лечебную тактику. Проводится либо хирургическое иссечение новообразования в неадекватных границах под местной инфильтрационной анестезией, часто без последующего гистологического исследования, либо удаление новообразования деструктивными методами (диатермокоагуляция, криодеструкция, лазерная абляция) у хирургов, дерматологов или косметологов. Причиной подобных ошибочных действий врача является, по-видимому, абсолютная уверенность в доброкачественности новообразования, основанная на отсутствии или слабо выраженной пигментации опухоли, а также ошибочный, но часто встречающийся среди врачей клинический стереотип, ассоциирующий степень выраженности пиг-

ментации новообразования кожи с его злокачественностью, при этом не учитывается возможность развития беспигментных форм меланомы (рис. 1).

Действительно, в большинстве случаев (в 75–80%) визуальная окраска первичной меланомы интенсивно коричневая или черная [6, 14], но в 15,8–16,4% случаев наблюдается розовый цвет (рис. 2), в 7,3% — светло-коричневый (рис. 1), что дезориентирует врача и приводит к диагностическим ошибкам. Последнее убедительно иллюстрируют два клинических наблюдения.

Больной Р., 23 лет. *An. morbi*: на коже правой надлопаточной области с детства было опухолевидное образование кожи телесного цвета. В течение последних 3–4 месяцев заметил быстрое его увеличение. Наблюдался у дерматолога по месту жительства с диагнозом: «Папиллома кожи спины? Ангиофиброма».

В связи с увеличением размеров другого пигментного новообразования на коже в поясничной области был направлен на консультацию в онкологическое учреждение. *Status localis*: при клиническом осмотре онкологом: на коже правой надлопаточной области имеется экзофитный папилломатозный очаг розового (!) цвета, неправильной формы с четкими контурами, размером 1,5 × 2 см, безболезненный, эластичный с эрозированной поверхностью, без признаков воспаления. На коже в области поясницы — гиперпигментированная куполообразная папула неправильных очертаний, размером 5 × 8 мм в диаметре, коричневого цвета. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

С диагностической целью проведено широкое хирургическое иссечение указанных новообразований под общей анестезией.

Результаты послеоперационного гистологического исследования: в надлопаточной области — эпителиоидный вариант меланомы с изъязвлением, развившейся на фоне меланоцитарного невуса, III стадия инвазии по Breslow. В поясничной области — внутридермальный меланоцитарный невус.

Больной Г., 70 лет. *An. morbi*: считает себя больным с момента, когда заметил появление и быстрое увеличение «пятна» красновато-коричневого цвета на коже нижней трети левого плеча, которое было с детства. Скоро, со слов больного, вокруг пятна появилось воспаление и новые темные мелкие «родинки». Обратился к дерматологу, который с диагнозом «фурункул плеча» направил пациента на лечение к хирур-

гу по месту жительства. С диагнозом «фурункул плеча» в течение месяца лечился у хирурга амбулаторно (перевязки с мазью Вишневского). Процесс прогрессировал, в области очага появилась кровоточивость, постоянно образовывались геморрагические корочки. Направлен на консультацию в онкологический диспансер.

Status localis: при осмотре в поликлинике: на коже нижней трети левого плеча имеется новообразование диаметром до 1,5 см ярко-розового (!) цвета, в центре — наслоение геморрагических корочек, перифокально — воспаление (гиперемия, отечность) и мелкие пигментированные узелковые высыпания. Подмышечные лимфоузлы слева увеличены до 1,5 см, эластичные, подвижные.

С подозрением на меланому госпитализирован в хирургическое отделение, где проведено широкое хирургическое иссечение опухоли. Результат послеоперационного патоморфологического исследования: беспигментная меланома веретенноклеточного типа; инвазия всех слоев дермы до подкожной клетчатки. Окончательный диагноз: меланома нижней трети левого плеча — $pT_4N_0M_0$ (III ст.).

Через 8 месяцев в процессе диспансерного наблюдения у больного выявлены множественные метастазы меланомы в область послеоперационного рубца и мягкие ткани верхней трети левого плеча.

Проведенный нами анализ визуальной окраски первичных МК у 105 пациентов также показал, что в 82,9% случаев наблюдалась типичная окраска опухоли (коричневая, черная). Но у 17,1% больных МК была нетипичного цвета (телесного, всех оттенков розового, вишневого) (рис. 2). Среди жителей г. Екатеринбурга беспигментные меланомы составили 15,9% случаев [20]. При этом у больных с МК, возникшей на клинически неизменной коже (*de novo*), беспигментная форма опухоли регистрировалась в 2,2 раза чаще, чем в случаях развития меланом на фоне меланоцитарных невусов.

Данные других отечественных авторов также свидетельствуют о том, что клинически беспигментные меланомы регистрируются нередко, в 7–10% случаев [6, 14]. Это имеет большое клиническое значение, так как наибольшие объективные трудности в клинической диагностике возникают именно при беспигментной меланоме. Кроме того, существует мнение, что отсутствие пигмента в опухоли имеет и определенное прогностическое значение. Установлено, что клетки мела-

номы, в которых образование пигмента резко снижено, являются менее дифференцированными, а значит, более злокачественными. Возможно, именно этим обусловлено наличие прямой линейной корреляции между степенью пигментации первичной меланомы и сроками выживаемости больных [14].

Проведенный нами детальный анализ диагностического маршрута 18 больных с беспигментной МК показал, что лишь в 1 случае диагноз был поставлен своевременно — при локализации опухолевого очага на лице, который был клинически расценен как базалиома, и в связи с этим пациент был своевременно направлен к онкологу. В остальных случаях на предыдущих этапах клинической диагностики у хирургов и дерматологов, к которым первично обратились пациенты, беспигментная МК расценивалась как фиброма, гемангиома, пиогенная гранулема, ангиокератома, фурункул, гигрома, трофическая язва, организованный тромбоз. В соответствии с этими диагнозами больные получали разнообразную терапию, в том числе с использованием деструктивных методов лечения (криодеструкция, электрокоагуляция) или хирургического иссечения в неадекватных границах с применением местной инфильтрационной анестезии. В результате на момент установления правильного диагноза лишь у 2 (11,1%) больных глубина инвазии меланомой соответствовала II уровню по Breslow. В остальных случаях (88,9%) при послеоперационном патоморфологическом исследовании выявлен III–V уровень инвазии (III — 11,1%, IV — 55,6%, V — 22,2%). Ранние клинические стадии заболевания (I–II) были лишь у 3 (16,7%) больных, у остальных (15 человек, 83,3%) выявлены III–IV стадия с регионарными метастазами в лимфоузлы и мягкие ткани (13 пациентов) и генерализацией опухолевого процесса (2 больных). Среди больных беспигментной меланомой преобладали женщины (72,2%) и акральная локализация опухоли регистрировалась в 2 раза чаще (22,2%), чем в целом среди всех больных с МК (10,5%).

Подногтевые варианты меланомы кожи в начальной стадии опухолевого процесса клинически выглядят как меланонихия. Во всех наблюдаемых некоторыми авторами случаях подногтевых меланом имел место частичный или полный лизис ногтевого матрикса, в 76% — имелись экзофитные, бугристые разрастания, в каждом втором случае поражения носили амеланотический характер [8, 13].



Рис. 2. Больная Ф., 47 лет. Беспигментная меланома кожи спины, $T_2N_0M_0$

По нашим данным при акральных лентигинозных меланоммах в два раза чаще, чем при других локализациях, встречаются беспигментные формы, что объективно затрудняет процесс клинической диагностики. Поэтому визуально беспигментные меланомы подошв нередко проходили под клиническими «масками» очагового гиперкератоза, «сухой» мозоли, подошвенной бородавки. Приводим клиническое наблюдение.

Больной Б., 52 года. *An. morbi:* считает себя больным в течение двух лет, когда появилась «сухая мозоль» на подошвенной поверхности правой стопы в проекции II–III плюсневых костей. Периодически лечился у дерматолога, применял кератолитические пластыри, мази, горячие ванны для ног с последующим срезанием распаренной «мозоли». В дальнейшем в этой области, со слов больного, появилось «темное пятно, которое стало кровоточить». Через 7–8 месяцев развился отек стопы и нижней трети голени, сопровождающийся общим повышением температуры. Обратился к хирургу. Диагностировано «рожистое воспаление», назначено лечение антибиотиками, локально — УФ-облучение. Через 3 месяца заметил увеличение паховых лимфоузлов справа. Только после этого с подозрением на онкопатологию был направлен в онкологический диспансер.

Status localis: на подошвенной поверхности правой стопы в проекции II и III плюсневых костей экзофитное новообразование с багрово-серо-красной кровотокающей язвой размером до 2 см. Стопа отекает, кожа гиперемирована. В правой

паховой области пальпируется несколько увеличенных лимфоузлов размером от 0,5 до 2,5 см, болезненных, смещаемых.

Проведено хирургическое иссечение опухоли и операция Дюкена.

Результат послеоперационного патоморфологического исследования: в коже — изъязвившаяся эпителиоидноклеточная меланома, III стадия инвазии по Breslow. Метастазы в трех паховых лимфоузлах, в кожном лоскуте бедра и брюшной стенки с их полным замещением опухолевой тканью. Больному назначена полихимиотерапия.

Довольно часто (до 25,0% случаев) на амбулаторных этапах диагностики акральная меланома ошибочно принимается за пиогенную гранулему. Это доброкачественное сосудистое новообразование кожи, возникающая чаще именно на акральных участках, как правило, после механической травматизации на клинически неизменной коже в процессе эволюции может изменить свой типичный красновато-вишневый цвет на фиолетово-синий и даже интенсивный темно-коричневый оттенок. При этом кровоточивость новообразования, появление вследствие этого на его поверхности геморрагических корок, присоединение вторичной инфекции и обусловленное этим наличие признаков воспаления действительно создает значительные объективные трудности для визуальной дифференциальной диагностики. Поэтому в случаях отсутствия надежных дифференциально-диагностических критериев единственно правильным тактическим решением врача, не владеющего методом дерматоскопии, является направление больного к более опытному дерматологу для проведения дополнительного обследования с использованием неинвазивных методов (дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной микроскопии), либо в онкологическое учреждение, где в зависимости от конкретной клинической картины будут проведены дополнительные, адекватные клинической ситуации диагностические исследования с целью уточнения диагноза.

Приводим клиническое наблюдение:

Больная Ш., 30 лет. *An. morbi*: считает себя больной с момента, когда на тыльной поверхности V пальца левой стопы после механической травмы появился узелок розоватого цвета, который в течение последующих 6 месяцев стал увеличиваться в размерах. Обратилась к дерматологу. С диагнозом: «Пиогенная гранулема?» направлена к хирургу по месту

жительства, где под местной анестезией проведено хирургическое иссечение новообразования без последующего гистологического исследования. Через 2 месяца вновь заметила рост «узелка». Хирургом проведена лазерная деструкция, после чего начался быстрый рост новообразования, в связи с чем больная направлена в онкологический центр.

Status localis: на коже тыльной поверхности основной фаланги V пальца левой стопы опухолевидное образование ярко-розового (!) цвета размером 1,0 × 0,5 × 1,5 см, плотно-эластической консистенции, кожа вокруг не изменена. Регионарные лимфоузлы не пальпируются. Предварительный диагноз: «Пиогенная гранулема? Беспигментная меланома?». С диагностической целью проведена ампутиация V пальца левой стопы.

Результат патоморфологического исследования послеоперационного материала: беспигментная меланома, IV уровень инвазии по Breslow ($pT_3N_0M_0$).

Рассматривая проблему ошибок в диагностике МК, следует отметить, что гипердиагностика также встречается довольно часто, но она не влечет столь трагических последствий, как гиподиагностика, которая всегда связана с ухудшением прогноза течения заболевания и риском для жизни больного.

В заключение следует подчеркнуть, что систематический анализ причин позднего выявления злокачественных новообразований кожи, особенно меланомы, клинических и тактических ошибок врачей неонкологического профиля, их обсуждение на совместных с онкологами врачебных конференциях или заседаниях научно-практических обществ будут способствовать формированию онкологической настороженности и более ранней диагностике злокачественных опухолей кожи. ■

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. ФГБУ «МНИОИ» им. П.А.Герцена МЗ России, Рос. центр информ. технол. и эпидемиол. исслед. в области онкологии. М., 2014, 235 с.
2. World Healthcare Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html> (visited on 09-Aug-2013).
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Минздравсоцразвития России», 2011.
4. Конопаткова О.М. Лечение меланом кожи

в амбулаторных условиях // Росс. онколог. журн. 2006. № 3. С. 38–41.

5. Конопаткова О.М., Оркин В.Ф., Завьялов А.И. Акральная лентигинозная меланома кожи, сочетающаяся с микотической инфекцией стоп и ногтей // Журн. дермато-венерол. и косметол. 1996. № 1. С. 35–36.
6. Малишевская Н.П. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи. В кн.: Кунгуров Н.В., Малишевская Н.П., Кохан М.М., Игликов В.А. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика. Курган: Изд-во «Зауралье», 2010. С. 125–149.
7. Молочиков В.А. Меланоцитарные невусы и их связь с меланомой // Росс. журн. кож. вен. болезней. 1998. № 2. С. 68–76.
8. Селюжицкий И.В., Анфилов С.В., Мурзо А.В. Ошибки в диагностике и лечении подногтевой меланомы // Росс. онкол. журн. 2004. С. 33–34.
9. Хлебникова А.Н., Кладова А.Ю., Кириченко Н.А., Сарханн В.С. К проблеме гигантских базалиом // Клин. дерматол. и венерол. 2007. № 1. С. 9–12.
10. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов // Практическая онкология. 2012, т. 13, 2.
11. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации // Вестник дерматологии и венерологии. 2007, № 6.
12. Rigel D. S. Epidemiology of melanoma // Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2010, № 12.
13. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск: Беларусь, 2000. 221 с.
14. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 1. Эпидемиология, этиология, патогенез, профилактика. СПб: Наука, 1995. 151 с.
15. Ильин И.И. Необычный случай гигантской меланомы // Вестн. дерматол. и венерол. 1992. № 5. С. 31–36.
16. Паршикова С.М. Опухолеподобные процессы (невусы) и опухоли из пигментобразующей ткани (меланомы). В кн.: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Рук-во для врачей в двух томах / Под ред. Н.А.Краевского, А.В.Смолянинова, Д.С.Саркисова. М.: Медицина, 1993. Т. 2. С. 558–587.
17. Piteiro A. B., Perez-Espana L., Hervella M. et al. Giant basal cell carcinoma // J. Dermatol. 2003; 30: 7: 573–575.
18. Takemoto S., Fukamizu H., Yamanaka K. et al. Giant basal cell carcinoma: improvement in the quality of life after extensive resection // Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2003; 37: 3: 181–185.
19. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи // Практическая онкология. 2012; 13 (2): 61–68.
20. Соколова А.В. Клиническая дифференциальная диагностика меланоцитарных невусов кожи с применением метода поверхностной дерматоскопии: Автореф. дисс. ... к.м.н. Екатеринбург, 2003. 25 с.

Пиогенная гранулема

как междисциплинарная проблема

Е. Н. Ефанова*, ¹, кандидат медицинских наук
 Ю. Э. Русак*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. А. Васильева*
 И. Н. Лаконова**
 Р. Р. Кельдасова*

* БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, Сургут

** БУ ХМАО-Югры Сургутский ККВД, Сургут

Резюме. В статье приводится клиническое наблюдение пиогенной гранулемы у беременной пациентки. Освещены история вопроса, этиология, клинические проявления и методы лечения.

Ключевые слова: пиогенная гранулема, ботриомикомма, дольчатая капиллярная гемангиома.

Abstract. The article presents a clinical case of pyogenic granuloma in a pregnant patient. It describes the history of the issue, etiology, clinical manifestations, treatment methods.

Keywords: pyogenic granuloma, brimicombe, lobed capillary hemangioma.

Пиогенные гранулемы можно рассматривать как доброкачественные сосудистые опухоли или как реактивные изменения сосудов, возникающие в местах предшествующей травмы или воспаления [1].

Синонимы: ботриомикомма, телеангиэктатическая гранулема, доброкачественная гранулема на ножке, гранулема беременных, лобулярная капиллярная гемангиома, эруптивная ангиома и т. д.

Многообразие перечисленных синонимов свидетельствует об отсутствии единого взгляда на этиопатогенез заболевания и, как следствие, вызывает значительные трудности в классификации, диагностике, тактике лечения и прогнозировании данной патологии.

Термин «ботриомикоз» был предложен Боллингером (Boullinger), в 1887 г. описавшим поражения легких у лошадей, вызванные, по тогдашним предположениям, *Botryomyces equina*. Спустя 10 лет, в 1897 г., Понсе (Poncet)

и Дор (Dor) впервые представили пациентов с проявлениями, как они тогда считали, лошадиного ботриомикоза. Дальнейшие исследования доказали несостоятельность представлений о микотической природе данного заболевания, однако термин «ботриомикомма» широко используется и в настоящее время.

Об этиологии пиогенной гранулемы до сих пор высказываются различные точки зрения. Ранее заболевание рассматривали как вегетирующую пиодермию, в настоящее время считают разновидностью ангиом, развивающуюся как реактивный процесс на месте микротравм в виде сосудистого узла с профилирующими капиллярами, напоминая грануляционную ткань. Так как это образование по существу не является ни инфекционным, ни гранулематозным, его наиболее точное название «дольчатая капиллярная гемангиома» [2].

Чаще всего пиогенная гранулема наблюдается у молодых людей и подростков, а также во время беременности (в 5% случаев всех беременностей). Сообщалось о выявлении пиогенной гранулемы в желудочно-кишечном

тракте, гортани, на слизистой носа, конъюнктиве и роговице [3].

В качестве провоцирующих факторов предполагаются травма (в том числе микротравмы), беременность, инфекционные заболевания или предшествующий дерматоз. Однако травмы в анамнезе отмечаются только в 25% случаев.

Описаны случаи возникновения множественных пиогенных гранулем на ожоговых поверхностях, после приема оральных контрацептивов, ингибиторов протеаз и лечения акне изотретиноином. Известно, что пиогенные гранулемы после беременности регрессируют. В одном из исследований в пиогенных гранулемах при беременности была обнаружена повышенная концентрация фактора роста эндотелия сосудов, после родов содержание этого фактора практически не определялось, отмечались апоптоз эндотелиальных клеток и регресс гранулем [4].

Клинически пиогенная гранулема представляет собой мягкое или плотное эластическое, безболезненное опухолевидное образование на ножке, диаметром 0,5–2,0 см, темно-красного

¹ Контактная информация:
 el.efanova2011@yandex.ru



Рис. 1. Пиогенная гранулема до лечения



Рис. 2. Пиогенная гранулема через двое суток после удаления



Рис. 3. Пиогенная гранулема через 10 дней после удаления

цвета, с гладкой или дольчатой поверхностью. Ножка, окруженная «воротничком» отслоенного эпителия, может быть различной длины и иногда придает опухоли сходство с грибом. Появившись спустя несколько недель или месяцев на месте травмы (пореза, ожога, укола, ссадины и т. п.), гранулема быстро растет, темнеет (может становиться цианотичной), уплотняется. Поверхность ее, изначально влажная, сосудистая (типа малины), эрозируется, покрывается корочками, легко кровоточит при минимальной травматизации. Часто присоединяется вторичная инфекция, образуются изъязвления (иногда занимающие всю поверхность опухоли), некрозы, кровянисто-гнойное отделяемое. Пальпация обычно безболезненна. Чаше представлена солитарным очагом (множественные опухоли — редкость, но иногда наблюдаются после обширных ожоговых повреждений). Чаше всего локализуется на кистях (особенно на пальцах), стопах, лице, но может располагаться и на других участках кожного покрова — на туловище, гениталиях, в перианальной области, по краю век и на языке. По наблюдениям, приблизительно в половине случаев обращений пиогенная гранулема обнаруживается на месте выросшего ногтя и является одним из наиболее частых осложнений этой патологии [5].

Гигантские гранулемы, диаметром 3,0–5,0 см и более, традиционно счи-

таются редким явлением, но в практике выявляются достаточно часто. По наблюдениям, они периодически встречаются у лежачих больных на месте пролежней.

Для течения пиогенной гранулемы характерны быстрый рост, наличие фазы стабилизации процесса, осложнения в виде присоединения вторичной инфекции со всеми вытекающими последствиями. Для этой опухоли не характерен спонтанный регресс, но она не склонна к диссеминации и малигнизации.

Дифференциальный диагноз обычно не вызывает затруднений. Проводится с вегетирующей пиодермией, меланомой, саркомой Капоши, ангиосаркомой, гломусной опухолью, кератоакантомой, шиповидноклеточной эпителиомой.

Для предотвращения кровотечения и исключения злокачественного образования рекомендуется удаление очага [6].

Удаляются пиогенные гранулемы методом тангенциальной эксцизии и с помощью электродесикации, в последнем случае число рецидивов заметно меньше. При манипуляциях и иссечении очага сильно кровоточат. Обязательно применяются лидокаин с эпинефрином (с десятиминутной отсрочкой манипуляции — действие эпинефрина), для гемостаза используется электрокоагуляция. Очаг пиогенной гранулемы, срезанный лезвием скальпеля, направляет-

ся на гистологическое исследование. Затем выполняется кюретаж основания очага, что помогает остановить кровотечение и предупредить рецидив. Кюретаж и электродесикация основания проводятся до остановки кровотечения.

Имеются сообщения об эффективности крио- и лазерной терапии.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с пиогенной гранулемой.

Пациентка, 1987 г. рождения, обратилась с жалобами на образование на коже правой кисти, безболезненное, кровоточивое в области высыпаний. Болея около 2 недель, когда впервые без четкой причинной связи появились вышеуказанные жалобы. Факт травматизации кожи отрицает. К дерматовенерологу не обращалась, самостоятельно не лечилась. Образование прогрессивно увеличивалось в размерах.

Анамнез жизни: туберкулез, глистные инвазии, вирусные гепатиты, венерические заболевания в прошлом отрицает. Хронические заболевания в настоящий момент: отрицает. Операции, травмы: отрицает. Аллергологический анамнез: не отрицает. В настоящее время наблюдается у акушера-гинеколога по поводу беременности 30 недель.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Положение: активное. Температура тела 36,7 °С. При осмотре патологии со стороны вну-

тренных органов и систем не обнаружено.

Локальный статус: патологический кожный процесс носит ограниченный характер, локализован на коже ладонной поверхности третьего пальца правой кисти. Представлен узлом ярко-красного цвета до 1,0 см в диаметре, по периферии венчик отслоившегося эпидермиса, фаланга пальца слегка отечна. При пальпации образование мягкоэластичное, неоднородное, неподвижное, безболезненное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дермографизм смешанный. Других патологических высыпаний на коже и видимых слизистых нет (рис. 1).

При обследовании: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови — без патологии. Обследование на гепатиты HBsAg — не выявлено. ИФА на антитела к ВИЧ — отрицательный.

При дерматоскопическом исследовании образование немеланотичарной природы; визуализируются крупные сосудистые лакуны розово-красного цвета, поверхностное изъязвление.

Учитывая кровоточивость образования, прогрессивное увеличение в размерах, состояние беременности, пациентка направлена к хирургу для иссечения. В течение недели консультирована тремя хирургами разных ЛПУ г. Сургута, усомнившимися в правильности диагноза. Высказывались предположения о «раке», «бородавке» и т. д. Рекомендовалось 2-недельное наблюдение. За период наблюдения образование несколько увеличилось в размерах. При очередном посещении хирургом амбулаторно проведено иссечение пиогенной гранулемы, обработка растворами антисептиков (рис. 2). При осмотре через 10 дней отмечалась активная эпителизация в очаге поражения, отсутствие новых высыпаний (рис. 3).

Заключение. Пиогенная гранулема ввиду отсутствия единых подходов к лечению является междисциплинарной проблемой и представляет определенные сложности для диагностики среди врачей разных специальностей. Целесообразно проведение предварительного дерматоскопического исследования с целью дифференциальной диагностики со злокачественными

новообразованиями кожи и ее придатков. ■

Литература

1. Доманин А. А., Соловьева О. Н. Расчет диагностической значимости морфологических признаков пиогенной гранулемы и капиллярной гемангиомы. В кн.: Лечебно-диагностические, морфофункциональные и гуманитарные аспекты медицины. Тверь, 2011. С. 57–59.
2. Аладин А. С., Яйцев С. В., Королев В. Н. Случай пиогенной гранулемы передней поверхности шеи, симулировавшей злокачественную опухоль (клиническое наблюдение) // Опухоли головы и шеи. 2011. № 2. С. 49–54.
3. Новоселов В. С., Гостроверхова И. П., Новоселова Н. В. Клинические случаи из практики дерматолога // Российский медицинский журнал. 2008. № 23. С. 1559.
4. Скрипкин Ю. К. Кожные и венерические болезни. М.: Трида-Фарм, 2005. 168 с.
5. Хэбиф Т. П. Кожные болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ. В. П. Адаскевич; под ред. А. А. Кубановой. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 700 с.
6. Богатов В. В., Землякова Л. И. Применение лазерного скальпеля при лечении пиогенных гранул челюстно-лицевой области // Вестник Смоленской медицинской академии. 2010. № 2. С. 30–32.



Посвящается 120-летию со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Реклама 16+

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Клинико-диагностические аспекты и варианты терапии больных розацеа

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о хроническом дерматозе — розацеа, характеризующемся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов с мультифакториальным генезом, стадийным, длительным, рецидивирующим течением, резистентностью к проводимой терапии. Раскрываются этиопатогенетические аспекты заболевания, особенности клиники, ведения и варианты лечения этих больных.

Ключевые слова: розацеа, патогенетические аспекты, клиника, факторы риска, варианты лечения.

Abstract. The article provides data on the chronic dermatosis, rosacea, characterized by lesions of the facial skin in the form of erythema and papulose elements with multifactorial etiology, staged, long-term, recurrent course, resistance to therapy. The article describes the etiopathogenic aspects of the disease, peculiarities of its clinical course, management and treatment options for these patients.

Keywords: rosacea, pathogenetic aspects, clinical features, risk factors, treatment options.

Розацеа — хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулезных элементов. Розацеа весьма распространенное заболевание, поражающее до 10% населения и составляющее 5% среди всех дерматологических диагнозов [1–4]. Встречается дерматоз у всех рас, но преимущественно у светлокожих, людей европеоидной расы. Особенно предрасположены лица кельтского происхождения (ирландцы, валлийцы) со светочувствительностью кожи I и II типов, а также уроженцы Южной Италии. Гораздо реже болеют негры и азиаты [5, 6]. Заболевание начинается обычно на третьем-четвертом десятилетии жизни и достигает расцвета между 40 и 50 годами. Чаще страдают женщины, но у мужчин заболевание протекает гораздо тяже-

лее [3, 7, 8]. К агентам, вызывающим нестойкую эритему при розацеа, относятся гуморальные факторы, теплая или холодная погода, ветер, горячие напитки, физические упражнения, раздражающая пища, алкоголь, инсоляция, косметика, наружные раздражители, менопауза, медикаменты. *Staphylococcus epidermidis* играет существенную роль при пустулезной и глазной розацеа. Некоторые бактерии, в том числе *Staphylococcus epidermidis*, ведут себя по-разному при слегка повышенных температурах. Грамотрицательные микроорганизмы, иногда обнаруживаемые у больных, длительно страдающих розацеа, свидетельствуют о тяжести заболевания и являются результатом предшествующей, как правило, нерациональной терапии антибиотиками. Выявление грамотрицательных бактерий в гнойном содержимом пустул служит основанием для наименования данной формы розацеа грамотрицательной или грамотрицательной [8, 9]. Высокий уровень матричных метал-

лопротеиназ присутствует при гранулематозной розацеа, чрезмерное ультрафиолетовое облучение более тесно связано с развитием гранулематозной розацеа. Бактериальные антигены *Bacillus oleronius*, выделенные из клещей *Demodex folliculorum*, — потенциал стимуляции воспалительного иммунного ответа у больных с папулезно-пустулезной розацеа [10]. По обобщенным данным *Demodex folliculorum* наиболее часто — в 38% случаев — встречается в области носа и наружного уха, в 30% — в области лба, а в 29% — в периоральной области. Щеки и периорбитальные участки служат местом обитания *Demodex folliculorum* в 23% и 20% соответственно. Реже клещ заселяет подбородок (13%) и шею (9%). Что касается *Demodex brevis*, то его преимущественной локализацией является кожа верхней половины груди и шеи — 9%. В других местах кожного покрова этот вид встречается в еще меньшем проценте случаев. С возрастом количество клещей *Demodex brevis* несколько

¹ Контактная информация:
yuluizadoc@hotmail.com

увеличивается. К патогенным свойствам клеща относят его способность вызывать механическое разрушение хелицерами эпителиальных клеток, выстилающих фолликул, а также инициировать формирование в дерме гранулем и воспалительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. Возникновение унилатеральных форм розацеа ряд авторов связывают с увеличением количества клеща в определенном ограниченном участке кожи. Клинические характеристики розацеа зависят не только от плотности заселения кожи клещом, но и от выраженности воспалительной реакции в ответ на присутствие паразита. Формирование розацеа, возможно, создает благоприятную почву для жизнедеятельности и размножения клеща, который в свою очередь способствует ухудшению клинической симптоматики заболевания, усиливая, в частности, интенсивность субъективных ощущений (зуд, парестезии и др.) [8, 11, 12].

Многие десятилетия в этиологии розацеа приоритетное значение придавалось нарушению деятельности желудочно-кишечного тракта. Более чем у половины больных розацеа наблюдались клинические и гистологические признаки гастрита. Патогенетическое значение придавалось чаще гипо- или ацидному состоянию, реже — гиперацидному. У больных розацеа нередко наблюдались патологические изменения слизистой оболочки тощей кишки, аналогичные таковым при глютенной энтеропатии, а также колиты, включая язвенный. По всей видимости, патогенетическую зависимость розацеа от наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта следует объяснять гиперпродукцией при них медиаторов вазодилатации. Наиболее часто определяемый при гастритах в крови в высоких концентрациях простагландин Е2 обладает способностью вызывать приливы. Рядом авторов устанавливалась зависимость развития розацеа не столько от наличия собственно гастрита, сколько от излишнего заселения при нем гастроинтестинального тракта больных микроаэрофильными граммотрицательными спиралеформными бактериями *Helicobacter pylori*. Считается, что эти бактерии индуцируют выработку вазоактивных пептидов или высвобождают токсины, способствующие возникновению реакции

приливов. У лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, нередко выявляется гастринемия. Пентагастрин, в частности, обладает способностью вызывать реакции приливов. Роль бактерий *Helicobacter pylori* подтверждают гистологические исследования слизистой оболочки желудка, при которых они определяются почти у 85% больных розацеа. При этом у 50–80% больных розацеа обнаруживают в сыворотке крови антитела (иммуноглобулина (Ig) G и A) к *Helicobacter pylori*. Однако нельзя не учитывать тот факт, что довольно высокая заболеваемость с обнаружением бактерий *Helicobacter pylori*, по последним данным, отмечается и у лиц, не страдающих розацеа [8, 13].

Возникновение розацеа зачастую связывают с разнообразными эндокринопатиями. Сахарный диабет и снижение секреции липазы на 15%, наблюдавшиеся у ряда больных розацеа, расценивают как доказательство патогенетического значения нарушения обмена веществ. Несмотря на то, что в контрольных исследованиях в ряде работ значимой частоты эндокринной недостаточности поджелудочной железы у подавляющего большинства больных розацеа не было обнаружено, разнообразные эндокринопатии вполне могут способствовать аггравации и возникновению рецидивов розацеа.

В 1930-х гг. сформировалась психосоматическая теория возникновения розацеа, приверженцы которой утверждали, что приливы у больных розацеа обусловлены регулярными эмоциональными стрессами на почве проблем социального или личного характера. Вместе с тем высокая степень неврастения и депрессии, а также эмоциональные нарушения, нередко наблюдаемые у ряда лиц, страдающих розацеа, нельзя сводить лишь к следствию воздействия обезображивающего косметического дефекта на психику больного, как считают некоторые исследователи [8, 14].

У большинства больных розацеа установлены те или иные нарушения иммунной системы. Наблюдавшиеся экзacerbации розацеа у ВИЧ-инфицированных больных также свидетельствуют о возможном участии иммунной системы в развитии этого дерматоза. Достоверно установлено, что у больных розацеа, в отличие от периорального дерматита, обнаружено увеличение всех трех классов

иммуноглобулинов: А, М и G. При этом нет закономерной корреляции между уровнем иммуноглобулинов, длительностью и стадией заболевания. Почти у 70% больных розацеа содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов повышено примерно в 3 раза. При использовании прямой реакции иммунофлюоресценции в области базальной мембраны иногда обнаруживаются отложения иммуноглобулинов и С3-фракции комплемента [8, 15].

Одной из возможных причин розацеа является ангионевроз в зоне иннервации тройничного нерва. Подтверждением этой гипотезы является часто наблюдаемое сочетание розацеа с мигренью. Рядом авторов подчеркивается, что дилатация сосудов при розацеа происходит пассивно или вторично вследствие повреждения каркаса соединительной ткани дермы, обусловленного актиническим эластозом или другими причинами. Между тем при электронной микроскопии иногда обнаруживаются аномалии эндотелия капилляров, представленные его утолщением, разрывами базальной мембраны и недостаточно плотным сочленением клеток эндотелиального слоя. У больных фиброзной формой ринофимы в периваскулярных инфильтратах обнаруживаются фибробласты, активированные XIII фактором свертывания крови, — компонента системы гемостаза [8, 10].

Особое патогенетическое значение отводится нарушению регуляции мозгового влияния на кровеносные сосуды кожи лица, в частности на лицевую вену. О роли нарушений функциональной активности головного мозга свидетельствует также нередкое сочетание розацеа и мигрени у женщин среднего и пожилого возраста.

Способность вызывать приливы принадлежит вазоактивным пептидам желудочно-кишечного тракта (вазоактивный интестинальный полипептид, пентагастрин), а также ряду медиаторных веществ, таких как эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция Р. Более чем у половины больных розацеа отмечается активация компонентов калликреин-кининовой системы и усиление кининогенеза. Вазоактивная направленность действия кининов, их способность в чрезвычайно малых концентрациях изменять тонус сосудов и повышать проницаемость капилляров вызыва-

ют характерные для розацеа сосудистые изменения.

Преимущественная локализация сосудистых изменений на лице, видимо, объясняется повышенной чувствительностью расположенных здесь брадикининовых рецепторов. Это является подтверждением теории о брадикинине как «эффекторе» розацеа. Кроме того, сравнительно недавно появились сообщения о способности слюнных желез вырабатывать калликреин, что может объяснить локальность приливов, ограниченных областью лица. В то же время ряд авторов считают, что основные звенья патогенеза розацеа включают выработку под влиянием алкоголя или эмоционального стресса катехоламинами слизистой оболочки желудка или очагами хромаффинной ткани, которые способствуют высвобождению в кровоток калликреина. Калликреин в свою очередь участвует в образовании значительного количества брадикинина, обладающего вазоактивным действием [4, 10, 15].

Многими исследователями, касающимися состояния свертывающей системы крови, показано, что у большинства больных розацеа наблюдался сдвиг функциональной активности системы в сторону гиперкоагуляции. Компоненты измененной системы гемостаза у больных розацеа способны вызывать дилатацию сосудов опосредованно, активируя вазоактивные пептиды [1, 8, 13].

Гиперемия, имеющая характер «приливов» в центральной части лица, часто наблюдается у больных до формирования розацеа. Однако существует четкая корреляция между тяжестью офтальморозацеа и выраженностью реакций приливов. Наиболее отчетливо выражена склонность к приливам у больных со стероидной формой розацеа, длительно применявших местные кортикостероидные препараты. У больных с карциноидным синдромом, характеризующимся частыми приливами, развивается розацеа с многочисленными телеангиэктазиями, а порой и ринофимоподобной гиперплазией. При мастоцитозе также можно наблюдать спектр изменений, типичных для розацеа. У женщин чаще после 35 лет, когда нарастает доброкачественная гормональная реакция приливов, формируются легкие формы розацеа. При этом существует явная ассоциация розацеа с мигренью, которая расценивается

как патологическая вазомоторная реакция [8, 13].

Многие исследователи в пользу аллергической концепции патогенеза розацеа доказали связь ухудшения клинической картины с приемом некоторых продуктов; уменьшением выделения 11-оксикетостероидов с мочой; сопутствующими розацеа крапивницей и зудом, а также их регресс после приема антигистаминных препаратов [8, 13].

Поскольку ни один из этиологических факторов не является универсальным для всех больных розацеа, заболевание представляет собой определенный вид реакции на разнообразные факторы, при котором формируется полиэтиологическая клиническая картина, причем чаще формируется патологическая реакция сосудов, развивающаяся под влиянием вазоактивных пептидов желудочно-кишечного тракта, антител, циркулирующих иммунных комплексов и других эндогенных раздражителей.

В классификации G. Plewig и A. Kligman стадии эпизодической эритемы розацеа выделяют: I стадия — стойкая, умеренно выраженная эритема с рассеянными телеангиэктазиями; II стадия — стойкая, умеренно выраженная эритема, множественные телеангиэктазии, папулы, пустулы; III стадия — стойкая, насыщенная эритема, густые скопления телеангиэктазий, образующие сосудистые пучки, особенно на носу; папулы, пустулы, узлы, различная степень ограниченного стойкого отека кожи [10, 16].

Различают следующие варианты розацеа: стойкий розацейный отек кожи; офтальмологическая розацеа: блефарит, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, кератит; люпоидная или гранулематозная розацеа, стероидная розацеа; грамтрицательная розацеа; молниеносная розацеа (пиодермия лица; фульминантная розацеа); гипертрофии при розацеа (фимы): ринофима, гнатофима, метофима, отофима, блефарофима.

Национальное общество розацеа США (National Rosacea Society Expert Committee, NRSEC, 2002) в клинической картине рассматривает следующие субтипы розацеа: эритематозно-телеангиэктатическую, папулопустулезную, гипертрофическую (фиматозную), глазную. Эти клинические субтипы отражают тяжесть болезни, они имеют переходные формы. Тяжесть болезни оценивается также по пато-

физиологическим, социальным и профессиональным критериям [10].

Начальная стадия болезни (эпизодическая эритема) — появление нестойкой гиперемии кожи лица, в области носа, щек, средней части лба и верхней части груди (область декольте).

Стойкая эритема наблюдается с формированием телеангиэктазий (купероз).

Эритематозно-телеангиэктатическая — персистирующая эритема, эктазии и центральный отек кожи лица, ощущение жжения или покалывания кожи, инфильтрация или шелушение.

Пустулезный субтип — представляет собой ярко-красные папулопустулезные очаги, располагающиеся группами. По разрешении пустулезных элементов рубцов не остается, или они поверхностны. Комедоны отсутствуют. Кожа лица становится отчетливо пористой. Отек кожи лица может быть выражен в различной степени, поражается лоб и глabella. Резко вызывается чувствительность кожи к инсоляции, развиваются эластоз, не поражает фолликулярный аппарат и далеко не всегда сопровождается себореей.

На третьей стадии формируются узлы и бляшки, воспалительные высыпания увеличиваются в размерах и сливаются. Одновременно фиброз и гиперплазия сальных желез могут привести к диффузному увеличению определенных участков кожи («фима»).

Выделяют несколько клинических разновидностей ринофимы: фиброзную, гранулярную, фиброзно-ангиоматозную актиническую. Реже изменения, подобные ринофиме, отмечаются на других участках лица: метофима (подушкообразное утолщение кожи лба), блефарофима (утолщение века за счет гиперплазии сальных желез), тофима (разрастание мочки уха, похожее на цветную капусту), натофима (утолщение кожи подбородка). У женщин фиматозный субтип розацеа не развивается, что, по-видимому, связано с гормональными влияниями, но у них часто возникает гиперплазия сальных желез и избыточная пористость кожи (гландулярный тип розацеа) [10].

Офтальмологическая розацеа. Поражение глаз является частым симптомом розацеа, причем у 20% пациентов оно возникает до, а у 50% — после появления кожного процесса; изредка глаза и кожа поражаются одновременно. Тяжесть поражения глаз не соответствует тяжести кожного процесса. Поражение глаз при розацеа характеризуются блефаритом, конъюнктивитом,

том, иритом, склеритом, гипопионом и кератитом. Самым частым заболеванием глаз является блефарит, проявляющийся эритемой, шелушением и появлением корочек на краях век, что может сочетаться с наличием халазии и стафилококковой инфекцией мейбомиевых желез. Поражение глаз при розацеа может сопровождаться фотофобией, болью, жжением, зудом, ощущением наличия инородного тела в глазах. В тяжелых случаях розацеа кератит может приводить к слепоте [10, 17].

Стойкий отек кожи (нахидермия). Сравнительно редкое проявление розацеа. В очагах поражения, преимущественно на лбу, носу, появляются участки уплотнения кожи, обусловленные лимфостазом, при надавливании на которые ямки не остается. Эта плотная эритема может осложнять любое хроническое воспалительное заболевание кожи инфекционной этиологии. Она описана у больных вульгарными акне и синдромом Мелькерсона—Розенталя [10].

Люпоидная (гранулематозная) розацеа является особой формой заболевания, при которой на фоне нормальной кожи появляются множественные мономорфные желтовато-бурые или коричневатые папулы, дающие при диаскопии симптом «яблочного желе». Морфологическим субстратом узелков является гранулематозное воспаление. Другие симптомы и признаки отсутствуют. Очень часто поражаются нижние веки. Люпоидную розацеа следует отличать от периорального дерматита, мелкоузелкового, милиарной диссеминированной волчанки лица [10].

Розацеа, вызванная грамотрицательными бактериями, клинически напоминает вторую или третью стадию розацеа. Характерным симптомом является появление большого количества милиарных пустул желтого цвета. Заболевание резистентно к терапии системными антибиотиками и метронидазолом. Этиологически и клинически идентично грамотрицательному фолликулиту при вульгарных акне. Возбудителями являются: *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др. [10].

Конглобатная розацеа — редкий вариант розацеа, наблюдающийся у женщин. Имеет выраженное сходство с конглобатными акне. Характеризуется возникновением на застойно-красном фоне кожи лица геморрагических

абсцедирующих узлов и индурированных бляшек. Течение заболевания хроническое, прогрессирующее. От конглобатных акне отличается наличием и локализацией процесса только на лице.

Фульминантная розацеа. Впервые описана под названием «пиодермия лица». Возможно, это особое заболевание кожи лица, отличающееся как от акне, так от пиодермии. Заболевание встречается чаще у молодых женщин, локализуется исключительно на лице (на лбу, щеках и подбородке). Процесс начинается внезапно, кожа лица становится диффузно-красной, на этом фоне появляются множественные абсцедирующие узлы и сливные дренирующие синусы. На поверхности созревших абсцедирующих узлов формируются множественные пустулы. Себорея является постоянным симптомом. Заболевание протекает тяжело как психологически, так и физически. Анамнез типичен. Заболевание развивается внезапно в течение нескольких дней или недель. Нередко появлению болезни предшествуют тяжелые психологические стрессы. Наличие в прошлом розацеа или вульгарных акне отрицается. Хотя объективно, как правило, имеются признаки розацеа, особенно характерна эпизодическая эритема [10].

Многочисленные варианты терапии розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой. Терапевтическое действие одних средств направлено на редукцию воспалительных явлений, других — на коррекцию различных нарушений функций внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и др. [18]. При терапии розацеа необходимо исключать из рациона питания продукты, раздражающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и провоцирующие эритему: алкоголь, кофе, острые и пряные блюда, цитрусовые. Пища должна быть теплой. Пациент должен избегать избыточной инсоляции, посещения саун, бань, работы в условиях повышенной температуры. При выполнении физических упражнений следует избегать положений с опущенной головой и поднятия тяжестей. Следует помнить, что прием препаратов йода может приводить к обострению розацеа [19].

Во время гигиенического ухода используют мягкие очищающие

средства. После умывания и в течение дня при необходимости используют очищающие растворы. В связи с побочным действием изотретиноина, вызывающего дерматит лица и хейлит, для лечения и защиты кожи губ применяют крем и стик для губ, защитно-регенерирующую помаду. В весенне-летний период необходимо использование фотозащитных средств и ношение солнцезащитных очков, желательно закрывать лицо широкополой шляпой, зимой защищать лицо от мороза и сильного ветра [18, 19].

Для наружного лечения розацеа применяются препараты в зависимости от стадии и клинической формы заболевания. При сосудистой розацеа на начальной эритематозной стадии предпочтение отдают холодным или ледяным примочкам: растительным (настои чая, ромашки, череды, шалфея, зверобоя, корня алтея), 1–2% раствору борной кислоты, 1–2% раствору резорцинола. Холодные примочки способствуют сужению сосудов кожи, устраняют субъективное ощущение жжения и жара. Они оказывают противозудное, противовоспалительное и антимикробное действие. На ранней стадии розацеа у пациентов, не нуждающихся в примочках, возможно использование водных лосьонов с сосудосуживающими средствами, например с эпинефрином [18].

Всем пациентам показан ротационный массаж для усиления лимфодренажа и устранения отека. Пациенты, которые связывают развитие розацеа с психоэмоциональными факторами, нуждаются в препаратах, применяемых в терапии астенических и астенодепрессивных состояний, а также соматических расстройств нейрогенной природы.

При лечении воспалительной розацеа легкой степени (эритема, 5–10 папул, пустулы единичные или отсутствуют) рекомендуют применение наружной терапии в сочетании с метронидазолом. В острой стадии показаны примочки и водные лосьоны, в подострой — гели с азелаиновой кислотой, полуспиртовые лосьоны с метронидазолом или серой, оказывающие противовоспалительное, антибактериальное, акарицидное действие [18, 20].

В настоящее время глюкокортикоиды не рекомендуют для использования в местной терапии розацеа, поскольку

длительное применение мазей, особенно фторированных, приводит к трансформации дерматоза в стероидную форму. Наружное применение фторсодержащих стероидов обуславливает торпидность заболевания, извращает его клиническую картину и морфологию.

В хронической стадии с целью рассасывания воспалительного инфильтрата и противодемодекозного воздействия в случае обнаружения демодекса можно использовать азелаиновую кислоту, 2–5% препараты серы в виде лосьонов и кремов, 10% суспензию бензилбензоата, мазь Вилькинсона, мазь Ям, метод Демьяновича и др.

При розацеа средней степени тяжести (эритема, 10–30 папул, 5–20 пустул) или тяжелой (эритема, свыше 30 папул и 20 пустул) в качестве общей терапии наиболее часто применяют метронидазол, изотретиноин и антибиотики тетрациклинового ряда [18].

При лечении папулезной инфильтративной розацеа среди системных препаратов наиболее эффективен изотретиноин. Перед назначением и на протяжении всего курса лечения ретинолом и изотретиноином обязательен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза) [19].

При поздней розацеа лечение ринофимы, как правило, заключено в хирургическом иссечении гипертрофированных тканей. Различные способы операций могут быть сведены к следующим основным вариантам: клиновидное иссечение пораженных тканей с последующим наложением швов; подкожное иссечение разрастаний соединительной ткани; глубокая декорткация вплоть до хрящевого остова. Часто прибегают к использованию хирургических лазеров (аргонового и углекислого), при помощи которых осуществляют эффективную бескровную реконструкцию мягких тканей носа, не оставляющую послеоперационных рубцовых изменений. Дермабразия показана больным папулопустулезной, кистозной и узловой формами розацеа. К послеоперационным осложнениям дермабразии относят вторичную инфекцию и посттравматические рубцы, лейкодерму, формирование эпидермальных кист.

Наилучших результатов при лечении фульминантной розацеа достигают проведением терапии по схеме:

преднизолон 1 мг/кг 5–7 дней с последующим снижением дозы и отменой на 10–14 день и изотретиноин с 7–го дня приема преднизолона по 1,0 мг/кг с последующим снижением на протяжении 2–6 месяцев [18].

Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее и антидемодекозное действие и показана больным независимо от стадии заболевания. Аппликации жидкого азота проводят через день или ежедневно до глубокого отшелушивания кожи. При этом в дерме уменьшается инфильтрация вокруг сосудов и фолликулов. Электрокоагуляцию применяют для разрушения телеангиэктазий, папулезных и папулопустулезных элементов. Количество процедур колеблется от 20 до 100 в зависимости от стадии и распространенности процесса. Для деструкции телеангиэктазий также могут применяться длинноволновые (577 и 585 нм) лазеры. Световой пучок, генерируя тепловой эффект внутри поверхностного кровеносного сосуда, вызывает разрушение последнего, не затрагивая прилегающие ткани [18].

Тяжелое течение розацеа: папулопустулезная и инфильтративно-продуктивная стадии, конглобатная и фульминантная форма являются показаниями к госпитализации больных.

Таким образом, в связи с хроническим рецидивирующим упорным течением розацеа больным рекомендуют последовательное комплексное применение терапевтических мероприятий, включая диетотерапию, ограничение спиртосодержащих продуктов, прием слегка охлажденной пищи, исключение раздражающих косметических средств, использование холодных протираний, влажно-высыхающих компрессов с дезинфицирующими растворами, фотопротекторов. ■

Литература

1. Jansen T. Clinical manifestations and classification of rosacea // *Ann dermatological venereol.* 2011. № 138. Suppl. 2. P. 138–147.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
3. Ахтямов Н. С., Бутлов Ю. С. Практическая дерматокосметология. Учебное пособие. М.: Медицина. 2003. С. 270–277.

4. Spöndlin J., Voegel J. J., Jick S. S., Meier C. R. Research on the Epidemiology of rosacea in the in Great Britain // *Br J. dermatological.* 2012. № 167 (3). P. 598–605.
5. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему розацеа // *Журнал международной медицины.* 2014. № 2 (7). С. 66–73.
6. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. Дерматология. Атлас-справочник. Изд.: Практика, 1999. С. 12–16.
7. Юсупова Л. А. Современные аспекты диагностики и терапии розацеа // *Журнал международной медицины.* 2014. № 5 (10). С. 115–121.
8. Потекаев Н. Н., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. и др. Акне и розацеа/Под ред. Потекаева Н. Н. М.: Издательство «Бинорм», 2007. С. 109–190.
9. Whitfeld M., Gunasingam N., Leow L. J., Shirato K., Preda V. Staphylococcus epidermidis: possible role in acne pimples // *J. Am Acad dermatological.* 2011. № 64 (1). P. 49–52.
10. Родионов А. Н. Сухая кожа. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника, 2011. С. 132–148.
11. Casas C., Paul C., Lahfa M., Livideanu B., Lejeune O. et al. Quantitative assessment of Demodex folliculorum PCR rosacea and its relation to skin innate immune activation // *Dermatological Exp.* 2012. № 21 (12). P. 906–910.
12. Jarmuda S., O'Reilly N., Zaba R., Jakubowicz O. et al. Potential role of Demodex mites and bacteria in the induction of rosacea // *J. Med Microbiology.* 2012. № 61 (11). P. 1504–1510.
13. Abram K., Selma H., Maaros H., Una M. Risk factors associated with rosacea // *J. Euro Acad dermatological Venereol.* 2010. № 24 (5). P. 565–571.
14. Drummond P. D. Blushing in rosacea sufferers // *J. Psychosom.* 2012. № 72 (2). P. 153–158.
15. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: Участок роторной печати НБ КГМА. 2017. 108 с.
16. Jansen T. Clinical manifestations and classification of rosacea // *Ann dermatological venereol.* 2011. № 138. Suppl. 3. P. 192–200.
17. Oltz M., Cheeking J. Rosacea and its ocular manifestations // *Optometry.* 2011. № 82 (2). P. 92–103.
18. Кудрина М. И., Демина О. М., Бутлов Ю. С., Ахтямов С. Н. Розацеа // *Клиническая дерматовенерология.* 2009. Т. 2. С. 497–511.
19. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010. С. 203–211.
20. Tsiskarishvili N. V., Katsitadze, Tsiskarishvili Ts. New opportunities in the treatment of early stages of rosacea // *Georgian Med News.* 2013. № 214. P. 23–28.

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана и синдром фолликулярной окклюзии

А. А. Кубанов¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Сысоева, кандидат медицинских наук

ФГОУ ДПО РМАПО, Москва

Резюме. В статье на основании обзора литературы описаны редкие дерматозы — абсцедирующий подрывающий фолликулит, перифолликулит Гоффмана и синдром фолликулярной окклюзии. На основании современной литературы и собственных наблюдений представлена клиническая и гистологическая картина, современные представления об этиологии и патогенезе заболеваний, методы лечения.

Ключевые слова: абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана, синдром фолликулярной окклюзии, изотретиноин.

Abstract. On the basis of literature review, the article describes rare dermatosis — abscessed disruptive folliculitis, Hoffman's perifolliculitis and follicular occlusion syndrome. On the basis of modern literature and personal observations, clinical and histological picture was presented, as well as modern ideas of etiology and pathogenesis of these diseases, and treatment methods.

Keywords: abscessed disruptive folliculitis and Hoffman's perifolliculitis, follicular occlusion syndrome, isotretinoin.

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана — воспалительное рецидивирующее заболевание кожи волосистой части головы, характеризующееся образованием абсцессов, с последующей рубцовой атрофией. Заболевание возникает преимущественно у мужчин, характеризуется длительным течением [1].

Причина абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана до конца не известна. Патологические изменения в коже при этом заболевании связывают с фолликулярной окклюзией, расширением и разрывом фолликулярного канала, что приводит к воспалительной реакции. Бактериальная инфекция на высыпаниях развивает-

ся вторично и не является причиной этого заболевания [2, 3].

Клиническая картина заболевания представлена множественными болезненными узлами с гнойным отделяемым, которые, сливаясь, образуют взаимосвязанные абсцессы и пазухи (синусы) [1]. Процесс имеет типичные места локализации с поражением волосистой части головы (чаще теменной и затылочной областей), задней поверхности шеи. Пусковой механизм в формировании воспалительных элементов связывают с окклюзией сальных желез, что и объясняет характерное место локализации [4–7]. Согласно топографической анатомии на коже волосистой части головы расположены самые крупные сальные железы, с количеством до 5 долек, глубоко залегающие, с длинными извитыми протоками [8].

После разрешения воспалительного процесса остаются гипертрофиче-

ские или атрофические рубцы кожи волосистой части головы, что приводит к ограниченным очагам рубцовой алопеции, локализующейся на местах воспаления [7].

Некоторые авторы указывают на возможность развития осложнений, таких как плоскоклеточный рак и краевого кератит [2, 3, 7, 9].

Диагностика абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана основана на клинической картине, трихологическом исследовании, при необходимости гистологии.

Гистологическая картина заболевания зависит от степени воспаления. На ранней стадии наблюдается фолликулярный гиперкератоз с закупоркой и дилатацией фолликула. Вследствие этого возникает апоптоз и фолликулярный эпителий разрушается. В дальнейшем образуются инфильтраты из нейтрофилов, лимфоцитов

¹ Контактная информация:
derma2006@yandex.ru

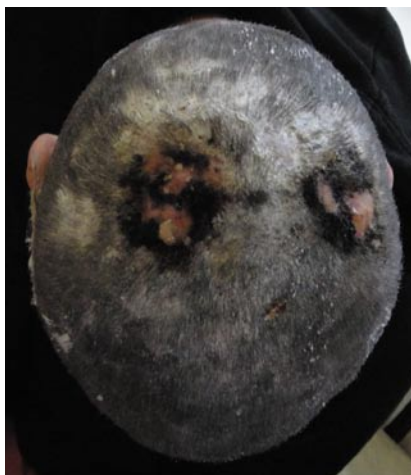


Рис. 1. Пациент Н., 23 лет. Диагноз «абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана»



Рис. 2. Пациент К., 28 лет. Диагноз «абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана»



Рис. 3. Пациент А., 25 лет. Двойной синдром фолликулярной окклюзии (абсцедирующий подрывающий перифолликулит и конглобатные акне)

ные гигантские клетки вокруг кератина и волосных стержней. Процесс заживления завершается обширным фиброзом. На поздних стадиях отмечается рубцевание, фиброз, подкожные синусы, хронические гранулемы, которые представлены лимфоцитами, макрофагами, гигантскими клетками инородных тел, клетками плазмы крови [2, 4, 9, 10].

Методом трихоскопии можно обнаружить характерные признаки: «3D» («трехмерные») желтые точки в области дистрофичных волос, желтые аморфные области, белые точки с ореолами, молочно-красные области, не имеющие фолликулярных отверстий [4, 11].

Наблюдаемые нами пациенты с диагнозом «абсцедирующий подрывающий фолликулит» и «перифолликулит Гоффмана» представлены на фотографиях (рис. 1, 2). Клинические примеры демонстрируют абсцессы и гипертрофические рубцы на месте бывших высыпаний в области волосистой части головы у мужчин 23 и 28 лет. У представленных больных процесс локализовался только на волосистой части головы, кожа в других областях была не затронута, акне отсутствовали.

Абсцедирующий подрывающий перифолликулит может быть одним из симптомов, входящих в синдром фолликулярной окклюзии, который включает сочетание заболеваний кожи, сходных по патофизиологическим проявлениям: конглобатные акне, инверсные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит, пилонидальная киста. В настоящее время в литературе описаны двойной синдром фолликулярной окклюзии, триада фолликулярной окклюзии и тетрада фолликулярной окклюзии.

Двойной синдром фолликулярной окклюзии сочетает абсцедирующий подрывающий перифолликулит и конглобатные акне. Клинический пример представлен на рис. 3. У мужчины 25 лет на коже волосистой части головы имеются гипертрофические рубцы на месте бывших высыпаний в области волосистой части головы, рубцы постакне на коже в области лица, акне 2–3 степени (рис. 3).

Триада фолликулярной окклюзии встречается у больных, имеющих конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит и инверсные акне (или гидраденит), а при наличии пилонидальной кисты диагностируется как тетрада фолликулярной окклюзии [2, 9]. Точный патогенез

и гистиоцитов. Позднее наблюдается образование абсцесса, приводящее к разрушению волосного фолликула. Абсцессы могут проникать в дерму и подкожно-жировую клетчатку. При

развитии процесса в дерме и подкожно-жировой клетчатке формируется грануляционная ткань, содержащая лимфоплазматический инфильтрат и гистиоциты, а также многоядер-

этой группы заболеваний неизвестен, но данные свидетельствуют о том, что они имеют одинаковый патологический процесс, инициируемый фолликулярной окклюзией. В недавних исследованиях было показано, что цитокератин 17 (обнаруживаемый в норме в протоке сальной железы) отсутствует в эпителии протока сальной железы пациентов с инверсными акне, что способствует хрупкости эпителия и приводит к разрыву стенки фолликулярного протока [12].

Синдром фолликулярной окклюзии возникает чаще на третьем-четвертом десятке жизни у лиц мужского пола. Однако этот синдром описан в подростковом возрасте, а также у женщин [2, 9, 13]. По данным литературы, в редких случаях синдром фолликулярной окклюзии может сочетаться со спондилоартритом, остеомиелитом, болезнью Крона, грудинно-ключичным гиперостозом, синдромом Рейда (редкое сочетание кератита, ихтиоза и глухоты) [2, 9, 14].

Инверсные акне могут быть как самостоятельным заболеванием, а могут являться симптомом синдрома фолликулярной окклюзии. Согласно определению европейских клинических рекомендаций, инверсные акне — хронический, воспалительный, рецидивирующий дерматоз, с первичным поражением волосяного фолликула, возникающий после полового созревания и характеризующийся болезненными, глубокими высыпаниями, локализуемыми в частях тела, где находятся апокриновые железы (подмышечные, паховые, аногенитальные области).

Инверсные акне впервые описаны в 1839 г. Velpeau, который первоначально назвал заболевание «гидраденит супуриатива» (hidradenitis suppurativa), считая, что воспалительные изменения при этом заболевании происходят в потовых железах [2, 9]. В 1939 г. Brunsting на основании гистологического исследования доказал, что центральным звеном патогенеза гидраденита, подрывающего фолликулита головы и конглобатных акне является гиперкератоз фолликулярных протоков сально-волосяного фолликула [15]. В 1989 г. Plewig и Steger ввели термин «инверсные акне», указывая на неверный термин «гидраденит», так как патогенетически имеет значение гиперкератоз фолликулярного протока, а не воспаление потовых желез. Отличием инверсных акне от вульгарных акне, помимо локализации, явля-



Рис. 4. Пациент 43 лет. Триада фолликулярной окклюзии (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит и инверсные акне)

ется отсутствие увеличения секреции сальных желез [13, 16].

В настоящее время определены диагностические критерии инверсных акне, в которых выделены основные и дополнительные.

I. Основные:

1. Рецидивирование высыпаний два и более раз в течение 6 месяцев.
2. Высыпания локализуются в подмышечных, паховых, аногенитальных и ягодичных областях, под молочными железами (у женщин).
3. Наличие узлов (воспалительных или невоспалительных), синусов (воспалительных или невоспалительных), абсцессов, рубцов (атрофических, гипертрофических или линейных).

II. Дополнительные:

1. Наличие семейного анамнеза.
2. Отсутствие патогенной флоры в мазке из отделяемого (только присутствие нормальной микрофлоры) [7].

Выделяют несколько стадий инверсных акне:

- Стадия I: абсцессы, единичные или множественные, без синусов и рубцов.

- Стадия II: рецидивирующие абсцессы с рубцеванием, одиночные или множественные, с участками непопавшей кожи.

- Стадия III: диффузное или почти диффузное поражение кожи волосистой части головы, множественные, связанные между собой полостями синусы и абсцессы по всей площади (Hurley, 1989) [17].

Тяжелые варианты течения синдрома фолликулярной окклюзии ассоциированы с метаболическим синдромом, ожирением, употреблением в пищу большого количества простых углеводов, курением, мужским полом [7].

Нами представлены клинические случаи триады фолликулярной окклюзии на рис. 4, 5. Пациенты 43 и 52 лет обратились с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы, лица, спины, груди, подмышечной области, в паху (рис. 4, 5). Пациенты имели схожие истории заболевания и клиническую картину. Считают себя больными с подросткового возраста, когда впервые появились высыпания на коже лица, груди и спины. Лечились амбулаторно с диагнозом «конглобатные акне». В возрасте около 30 лет



Рис. 5. Пациент 52 лет. Триада фолликулярной окклюзии (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит и инверсные акне)



Рис. 6. Тот же пациент 52 лет (триада фолликулярной окклюзии (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит и инверсные акне) после двух месяцев приема изотретиноина 30 мг

стали появляться болезненные высыпания на коже в области волосистой части головы и подмышек. Пациенты лечились амбулаторно, доксициклин в течение 2–3 недель, эксцизия крупных узлов. Лечение приносило временное улучшение, ремиссия длилась менее полугода.

Дифференциальная диагностика абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана

Дифференциальную диагностику необходимо проводить, в первую очередь, с заболеваниями, локализуемыми на волосистой части головы. Акне-келоид (син.: сосочковый дерматит головы, склерозирующий фолликулит затылка) также наблюдается у мужчин в области затылка и на задней поверхности шеи. Первоначально появляются группы мелких фолликулярных пустул, которые располагают-

ся в виде тяжа. Кожа вокруг них значительно уплотнена, кожные борозды резко выражены, в связи с чем создается впечатление существования сосочковых опухолей, волосы растут пучками. При разрешении фолликулов остаются келоидные рубцы. Процесс протекает медленно, без образования абсцессов [1]. Отсутствие флуктуирующих узелков, крупных абсцедирующих образований, фистульных ходов является основным отличием акне-келоид от абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана.

Часто случаи рубцовых алопеций, обусловленные предшествующими фолликулитами, обычно диагностируют как абсцедирующий и подрывающий перифолликулит Гоффмана. Декальвирующий (эпилирующий) фолликулит впервые был описан в 1888 г. Quinquaud. Декальвирующий фолликулит также встречается у взрослых и чаще

у мужчин. Поражения при декальвирующем фолликулите обычно располагаются на волосистой части головы, однако иногда могут локализоваться на других частях тела, покрытых волосами: борода, подмышечная область, лобок. Процесс начинается с фолликулита, окруженного зоной эритемы. После разрешения воспаления образуются небольшие округлые или овальные очаги рубцовой атрофии. Сливаясь между собой, мелкие очаги становятся крупнее, обычно сохраняя округлые очертания. Старые участки, на которых воспалительный процесс завершился, представлены зонами рубцовой атрофии. Таким образом, клиническая картина представлена небольшими очагами рубцовой алопеции с пучками, состоящими из 5–10 волос, выходящих из расширенных фолликулярных отверстий.

Микотическое поражение волосистой части головы характеризуется отсутствием островоспалительных явлений и положительной грибковой культурой.

Другие состояния, которые могут имитировать абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана, включают злокачественные пролиферирующие пилярные кисты, фолликулотропные грибковые микозы с крупными клеточными трансформациями, эрозивно-пустулезный дерматоз кожи головы [4, 18, 19].

Лечение абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана и синдрома фолликулярной окклюзии

Терапия синдрома фолликулярной окклюзии, как правило, начинается

с лечения антибактериальными препаратами, назначаемыми внутрь (тетрациклин, клиндамицин, рифампицин) и наружно (клиндамицин). Некоторые авторы рекомендуют ципрофлоксацин 250–500 мг или клиндамицин и рифампицин по 300 мг [20].

Тем не менее антибактериальная терапия имеет кратковременный эффект. По мнению некоторых авторов более эффективно сочетать антибиотикотерапию с инъекциями кортикостероидов в очаги поражения [21]. Для лечения устойчивых к терапии случаев рекомендуется применять дапсон 50–150 мг в сутки [13].

Однако, по данным литературы, часто приходится прибегать к хирургическому вмешательству. Хирургическое лечение проводится на фоне антибактериальной терапии с полной резекцией пораженной кожи волосистой части головы в поэтапных процедурах с последующей реконструкцией кожи [22].

В настоящее время большинство публикаций, посвященных лечению фолликулярной окклюзии, утверждают о высокой эффективности изотретиноина в терапии данного дерматоза. Изотретиноин рекомендуется назначать в тех же дозировках, как и при вульгарных акне, — 0,5–1 мг/кг в течение 3–12 месяцев [20, 21].

Некоторые авторы рекомендуют сочетание антибиотиков внутрь и местное применение изотретиноина [20, 21].

В современной литературе имеются единичные публикации, демонстрирующие высокую эффективность генно-инженерных биологических препаратов, таких как адалимумаб, инфлексимаб, которые предлагаются в качестве третьей линии терапии [23, 24].

Под нашим наблюдением находился пациент 52 лет с триадой фолликулярной окклюзии (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий перифолликулит и инверсные акне), получавший лечение изотретиноином в дозе 30 мг в сутки в течение 6 месяцев. В результате терапии отмечалась длительная ремиссия в течение года. На фотографиях представлены результаты терапии через 2 месяца приема препарата (рис. 6). Процесс полностью разрешился, представлен поствоспалительными пятнами и гипертрофическими рубцами.

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют различные варианты синдрома фол-

ликулярной окклюзии, в результате которого на коже образуются узлы различного характера (воспалительные или невоспалительные), абсцессы и, как следствие воспалительного процесса, формирование различных рубцов. В настоящее время наиболее эффективным препаратом для лечения абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана и синдрома фолликулярной окклюзии является изотретиноин в дозировках, рекомендуемых инструкцией. ■

Литература

1. Беренбейн Б.А., Студиниц А.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней. М.: Медицина, 1989. 672 с.
2. Scheinfeld N. Diseases associated with hidradenitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis // *Dermatol Online J.* 2013, Jun 15; 19 (6): 18558.
3. Badaoui A., Reygagne P., Cavelier-Balloy B., Pinquier L., Deschamps L., Crickx B. et al. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 51 patients and review of literature // *Br J Dermatol.* 2016, Feb. 174 (2): 421–423.
4. Gaopande Vandana L., Maitihili M. Kulkarni, Avinash R. Joshi, Ashish N. Dhande. Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens in a 7 Years Male: A Case Report with Review of Literature Case Rep Surg. 2016: 21230 // *Int J Trichology.* 2015 Oct-Dec; 7 (4): 173–175.
5. Mihalj L. L., Tomas D., Situm M., Krolo I., Sebetić K., Sjerobabski-Masneć I., Barišić F. Perifolliculitis-capitisabscedens et suffodiens in a caucasian: diagnostic and therapeutic challenge // *Acta Dermatovenereol Croat.* 2011; 19 (2): 98–102.
6. Karpouzis A., Giatromanolaki A., Sivridis E., Kouskousis C. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens successfully controlled with topical isotretinoin // *Eur J Dermatol.* 2003, Mar-Apr; 13 (2): 192–195.
7. Zouboulis C. C., Desai N., Emtestam L., Hunger R. E., Ioannides D., Juhász I. et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inverse // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015. Apr. 29 (4): 619–644.
8. Соболевская И. С. Некоторые морфометрические показатели липиднакапливающих и липидсинтезирующих структур кожи человека // *Вестник ВГМУ.* 2012, т. 11, № 2.
9. Scheinfeld N. Review Dissecting cellulitis (Perifolliculitis Capitis Abscedens et Suffodiens): a comprehensive review focusing on new treatments and findings of the last decade with commentary comparing the therapies and causes of dissecting cellulitis to hidradenitis suppurativa // *Dermatol Online J.* 2014, May 16; 20 (5): 22692.
10. Brănișteanu D. E., Molodoi A., Ciobanu D. The importance of histopathologic aspects in the diagnosis of dissecting cellulitis of the scalp // *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50 (4): 719–724.
11. Rakowska A., Slowinska M., Kowalska-Oledzka E., Warsawik O., Czuwara J., Olszewska M., Rudnicka L. Trichoscopy of cicatricial alopecia // *J Drugs Dermatol.* 2012, Jun; 11 (6): 753–758.
12. Kurokawa I., Nishijima S., Kusumoto K. et al. Immunohistochemical study of cytokeratins in hidradenitis suppurativa (acne inversa) // *J Int Med Res.* 2002; 30: 131–136.
13. Vani Vasanth, Byalakere Shivanna Chandrashekar. Follicular occlusion tetrad // *Indian Dermatol Online J.* 2014, Oct-Dec; 5 (4): 491–493.
14. Kohorst J. J., Kimball A. B., Davis M. D. Systemic associations of hidradenitis suppurativa // *J Am Acad Dermatol.* 2015, Nov; 73 (5 Suppl 1): S27–35.
15. Brunsting H. A. Hidradenitis suppurativa: abscess of the apocrine sweat glands // *Arch fur Dermatol und Syph (Berlin).* 1939. 39: 108–120.
16. Plewig G., Steger M. Acne inversa (alias acne triad, acne tetrad, or hidradenitis suppurativa). Marks R., Plewig G., eds. *Acne and Related Disorders.* London: Martin Dunitz Ltd; 1989. 343–357.
17. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigh R. R. H., ed. *Dermatologic surgery.* New York: Marcel Dekker, 1989: 729–739.
18. Von Laffert M., Stadie V., Wohlrab J. et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: bilocated epithelial hyperplasia with very different sequelae // *Br J Dermatol.* 2011; 164: 367–371.
19. Torok R. D., Bellet J. S. Tinea capitis mimicking dissecting cellulitis // *Pediatr Dermatol.* 2013, Nov-Dec; 30 (6): 753–754.
20. Khaled A., Zeglaoui F., Zoghalmi A., Fazaa B., Kamoun M. R. Dissecting cellulitis of the scalp: response to isotretinoin // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Nov; 21 (10): 1430–1431.
21. Koudoukpo C., Abdennader S., Cavelier-Balloy B., Gasnier C., Yédomon H. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 7 cases confirming the efficacy of oral isotretinoin // *Ann Dermatol Venereol.* 2014 Aug-Sep; 141 (8–9): 500–506.
22. Hintze J. M., Howard B. E., Donald C. B., Hayden R. E. Surgical Management and Reconstruction of Hoffman's Disease (Dissecting Cellulitis of the Scalp) // *Case Rep Surg.* 2016; 2123037. DOI: 10.1155/2016/2123037. Epub 2016 Feb 7.
23. Martín-García R. F., Rullán J. M. Refractory dissecting Cellulitis of the Scalp Successfully controlled with Adalimumab // *P R Health Sci J.* 2015, Jun; 34 (2): 102–104.
24. Sand F. L., Thomsen S. F. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients // *Dermatol Ther.* 2015, May-Jun; 28 (3): 158–165.

Нейроциркуляторная дистония

А. П. Васильев¹, доктор медицинских наук

Н. Н. Стрельцова

Т. В. Дубова

Тюменский кардиологический научный центр, Тюмень

Резюме. На основании литературных данных и личного опыта авторов представлены основные клинические проявления весьма распространенной функциональной патологии сердца — нейроциркуляторной дистонии; отмечены разнообразные варианты ЭКГ-изменений, указаны критерии диагностики, дан алгоритм дифференциальной диагностики со стенокардией.

Ключевые слова: нейроциркуляторная дистония, диагностика, вегетативная дисфункция, кардиалгия, симпатикотония, ваготония, вегетативный криз, астения, невроз.

Abstract. Data of major clinical manifestations of a quite common functional cardiac pathology — neurocirculatory dystonia are presented based on literature and individual authors' clinical practice. The study covers different cases of ECG changes as well as the criteria for diagnosis are indicated, and algorithm for differential diagnosis with angina is described.

Keywords: neurocirculatory dystonia, diagnosis, autonomic dysfunction, cardialgia, simpatikotonija, vagotonija, vegetative stroke, asthenia, neurosis.

Практикующему врачу ежедневно приходится иметь дело с пациентами, предъявляющими жалобы на боли в области сердца. Среди неангинозных болей в грудной клетке основная их причина обусловлена функциональной патологией сердца. Несмотря на то, что с подобной патологией сердца врачи встречаются очень давно, впервые симптомы так называемого «раздраженного сердца» описал в 1867 г. Meleen. В 1871 г. Da Costa подробно представил клиническую картину этого состояния и ввел термин «возбудимое сердце». В начале прошлого века было предложено название «нейроциркуляторная астения». В нашей стране широкое распространение получил термин «нейроциркуляторная дистония» (НЦД), предложенный Н. Н. Савицким в 1948 г. (цит. по В. И. Маколкину с соавт.). В основе НЦД, по мнению ряда авторов, лежит нарушение нейрогормонально-метаболической регуляции различных систем организма, что проявляется нарушением адаптации к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. С этих позиций можно говорить о данной патологии как о частном проявлении так называемой болезни адаптации (Г. Селье).

Исходя из современных представлений о природе НЦД мы полагаем, что следует согласиться с мнением В. И. Маколкина и С. А. Аббакумова (1997) [1], считающих целесообразным многочисленные заболевания с одинаковыми клиническими проявлениями (вегетососудистая дистония, тонзиллокардиальный синдром, холецистокардиальный синдром, климактерическая кардиомиопатия, дизэнцефальный синдром, кардионевроз, кардиалгия у пациентов с пролапсом митрального клапана, дисгормональная пубертатная, дизовариальная кардиомиопатия и др.) объединить термином НЦД.

По данным различных авторов в общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний НЦД выявляется в 32–50% случаев. По нашим данным из 325 амбулатор-

ных больных, обратившихся к кардиологу по поводу болей в области сердца, НЦД выявлена у 40,3%. Возраст пациентов от 16 до 53 лет. Из них мужчин — 60,4%, женщин 39,6%.

Весьма впечатляющие на наш взгляд данные представлены НИИ НЦЗД РАМН: среди детей и подростков до 17 лет в 1985–1990 гг. функциональные нарушения кардиоваскулярной системы выявлялись в 10%, в 2001 г. — в 26,3%. Признаки НЦД обнаруживались у подростков в возрасте 15–18 лет значительно чаще: у юношей в 49,4%, у девушек — в 39,1% [2]. Эти весьма неутешительные факты имеют большое значение, поскольку именно в детском и юношеском возрасте закладываются основы психовегетативной симптоматики, наиболее ярко проявляющиеся в зрелом возрасте.

Как следует из приведенных данных, НЦД имеет большую распространенность и встречается во всех возрастных группах. Большая встречаемость среди мужчин, вероятно, обусловлена рядом негативных обстоятельств: неумеренное употребление алкоголя, психотравмирующие факторы на фоне экономического неблагополучия, курение и др.

Анализ клинической картины НЦД позволяет выделить боль в левой половине грудной клетки — кардиалгию как самый частый симптом, встречающийся у 98% больных (от 80% до 100% по данным различных авторов). Болевой синдром при этом имеет весьма характерные особенности [3].

Боли, как правило, возникают в левой половине грудной клетки. Преобладает прекардиальная и верхушечная локализация, в области левого соска. Иногда пациенты указывают на левую подключичную или парастеральную области. Многие пациенты ощущают боли преимущественно под левой лопаткой или в межлопаточной области. По-видимому, чаще, чем принято думать, боль может локализоваться в области грудины (до 20% случаев по некоторым данным), имитируя стенокардию, особенно у лиц старше 40 лет. В ряде случаев боль имеет «мигрирующий» характер, перемещаясь от верхушки сердца вправо и вверх. Распространенность болевых ощущений также отличает-

¹ Контактная информация: sss@cardio.tmn.ru

ся большим разнообразием — от локальных, на которые пациент указывает пальцем, до обширных, охватывающих значительную часть грудной клетки.

Характер и выраженность болевых ощущений также весьма разнообразны. Больные описывают болевые ощущения как ноющие, колющие, покалывающие, саднящие, давящие, жгучие, сжимающие, грызущие, разрывающие, режущие и т. д. Возможно одновременное сосуществование нескольких видов подобных ощущений. Зачастую термин «боль» довольно условен по отношению к тем ощущениям, которые испытывает пациент. Речь скорее идет о сенестопатических проявлениях в рамках ипохондрической фиксации на область сердца. Иногда ощущения в грудной клетке имеют весьма вычурную эмоциональную окраску: «что-то капает в сердце», «таракан по сердцу ходит», «поднесли спичку к сердцу». Подобные описания ощущений пациентом дают весомые основания отнести данную патологию сердечно-сосудистой системы к разряду функциональных. Выраженность болевых ощущений может колебаться от незначительного дискомфорта до «невыносимых» страданий, которые нередко сопровождаются страхом смерти. При этом весьма характерна необычайная изменчивость остроты, интенсивности жалоб, неоднократно меняющихся на протяжении одного часа. Не менее показательна связь этих болезненных ощущений с аффективными нарушениями. Волнение, тревога, страх, панический ужас, часто сопутствующий боли в грудной клетке, особенно при вегетативных кризах, приводят к неадекватной реакции пациента. Появление при этом чувства нехватки воздуха (неполноты вдоха), сердцебиения и похолодания конечностей еще больше убеждает его в неблагополучии сердечной деятельности, надвигающейся катастрофе. Подобная «пугающая» ситуация не свойственна истинному ангинозному приступу.

Иррадиацию боли при НЦД можно выявить более чем у половины больных. Чаще всего боль иррадирует в левую руку или лопатку; значительно реже в шею. Иррадиация в зубы и челюсть не установлена. Боли в области сердца сопровождаются нередко неприятными ощущениями и парестезиями в руках (чаще слева) и других частях тела.

Условия возникновения кардиалгии многообразны. Наиболее частыми причинами могут быть психоэмоциональное напряжение, волнение, изменение погоды, умственное или физическое перенапряжение. Как правило, эти многочисленные факторы имеют фоновое значение. На вопрос, что является непосредственной причиной возникновения болевого приступа, больные, как правило, затрудняются дать однозначный ответ.

Особого внимания требует установление связи болевых ощущений с физической нагрузкой. Очень часто больной утверждает, что ходьба облегчает состояние — уменьшает или прекращает боль в грудной клетке. В тех случаях, когда появление боли связывается с физической нагрузкой, можно установить, что она лишь усиливается во время нагрузки и при этом не требует остановки и не прекращается после нее. Нередко пациенты указывают на то, что боль возникает не во время, а после физического напряжения.

Продолжительность болей также колеблется в широком диапазоне: от нескольких секунд («покалывающие» или «прокалывающие») до нескольких часов («ноющие», «давящие», «тянущие»). Боли могут начинаться постепенно, неза-

метно, исподволь, достигая максимума через несколько десятков минут, отличаются волнообразным течением или носят четкий приступообразный характер.

Давность кардиалгии, несомненно, имеет важное значение в диагностике их генеза. Наличие болей в течение многих лет, чаще всего с юношеского возраста, повышает вероятность того, что боли в области сердца не связаны с органическими заболеваниями сердца.

Прекращение болей, как правило, наступает спонтанно или после приема седативных препаратов. Иногда этому способствует переключение внимания больного с ощущений в грудной клетке на какой-либо род деятельности, в том числе связанный с физическими нагрузками.

Нитроглицерин для купирования кардиалгий у больных НЦД не эффективен. Иногда больные указывают, что боль прекратилась (как правило, речь идет лишь о постепенном ослаблении ее интенсивности) спустя 20–30 мин после приема препарата, что исключает его участие в купирующем эффекте. У большинства этих пациентов нитроглицерин вызывает тягостные ощущения: головные боли, гипотонию, сердцебиение. Поэтому больные отдают предпочтение Валидолу, Корвалолу, Валериане.

Таким образом, характерной чертой клинической картины болевого синдрома у больных с НЦД является многообразие ее проявлений. Для этих больных типична необычайная изменчивость остроты, интенсивности, локализации, распространенности, продолжительности болей, выраженная текучесть жалоб, постоянно меняющихся на протяжении дня.

С позиции вегетологического анализа кардиалгии при НЦД во всем их многообразии следует рассматривать в структуре синдрома вегетативной дисфункции, клинически проявляющегося психовегетативными нарушениями [4]. Поэтому важным и принципиальным вопросом является оценка психовегетативного фона, на котором формируется кардиалгический синдром.

У человека с симпатикотонической напряженностью обнаруживают бледность и сухость кожи, холодные конечности, блеск глаз и легкий экзофтальм, неустойчивую температуру, склонность к тахикардии, тахипноэ, запорам, тенденцию к повышению артериального давления. Характерны большая работоспособность, инициативность, физическая выносливость и хорошая деятельность к вечеру при пониженных способностях к запоминанию и сосредоточенности, тревожность. Снижена переносимость солнца, тепла, шума, яркого света, кофе. Сон беспокойный. Наблюдается мышечная дрожь, парестезии, зябкость.

Для ваготонии характерны холодная, влажная, бледная кожа, гипергидроз и гиперсаливация, яркий красный дермографизм, брадикардия, тенденция к артериальной гипертензии, дыхательная аритмия, склонность к обморокам и увеличению массы тела. Наблюдается апатичность, астения, малая выносливость, низкая инициатива, нерешительность, боязливость, повышенная чувствительность, склонность к депрессии, лучшая производственная деятельность в утренние часы.

На практике чаще приходится иметь дело со смешанными симпатическими и парасимпатическими проявлениями вегетативной дисфункции. Наиболее важными и часто встречающимися признаками вегетативной дисфункции являются:

- дыхательные расстройства (гипервентиляция, с частотой дыхания 30–50 в мин, «тоскливый вдох», чувство неполно-

Таблица

Отличительные признаки стенокардии и кардиалгии при НЦД		
Признак	Стенокардия	Кардиалгия при нейроциркуляторной дистонии
Локализация	Чаще за грудиной, изредка в местах иррадиации	Разлитая боль в левой половине грудной клетки или болевая точка в области верхушки сердца
Иррадиация	В руки, челюсть	Отсутствует, реже в левую руку
Характер	Сжимающая, жгучая	Тупая, ноющая либо острая, колющая
Длительность	2–5 мин	Секунды или часы, дни
Условия возникновения	Во время физического или эмоционального напряжения	В покое, после физической или эмоциональной нагрузки, при усталости, на фоне тревожно-депрессивного состояния; может усиливаться при глубоком дыхании
Условия прекращения	Прекращение физической нагрузки	Спонтанно. Нагрузка скорее отвлекает и облегчает боль
Нитроглицерин	Эффективен через 1–3 мин	Не эффективен. Предпочтение отдается седативным препаратам
Другие характерные симптомы	Нет	Более или менее выраженные психовегетативные признаки (дыхательный дискомфорт в покое, гипергидроз, утомляемость, сердцебиение, дурнота, дрожь в теле и др.)
Изменения ЭКГ в покое	Отсутствуют, либо преходящая депрессия сегмента ST и (или) отрицательный зубец T; возможны признаки рубцовых изменений в миокарде; калиевая и обзидановая пробы отрицательные	Отсутствуют, могут быть уплощенные или отрицательные зубцы T, иногда депрессия сегмента ST с положительной динамикой при калиевой и обзидановой пробах (см. ниже)

ты и неудовлетворенности вдохом, «комка» в горле), которые нередко сопровождаются чувством тревоги, страха;

- сердцебиения;
- астения;
- немотивированная потливость;
- метеозависимость;
- эпизоды дрожи в теле;
- колебания артериального давления;
- ознобы, сменяющие «приливы жара» в теле.

В этом многоголосом оркестре психовегетативных нарушений кардиалгия, как правило, играет первую скрипку. Именно кардиалгия является основным поводом обращения к врачу. И чаще всего это кардиолог.

Выявление описанных выше симптомов (или части их) дает представление о выраженности вегетативной дисфункции и способствует установлению правильного диагноза. Поэтому они должны быть включены в план сбора анамнеза. Насколько не свойственно это психовегетативное обрамление болевого синдрома больному стенокардией, настолько оно характерно для кардиалгии при НЦД. Из этого следует принципиальная необходимость выяснения психовегетативной симптоматики и установление ее выраженности в процессе дифференциальной диагностики болей в грудной клетке.

Известно, что подавляющая доля вегетативных расстройств является вторичной [4]. В этих ситуациях анализ нозологичной сущности патологии, вызывающей синдром вегетативной дисфункции, имеет большое значение для правильной диагностики. С позиций современной вегетологии можно выделить несколько основных факторов, вызывающих синдром вегетативной дисфункции [4].

1. Конституциональный фактор. Вегетативные расстройства обычно проявляются в раннем детском возрасте. О врожденном характере вегетативной дисфункции может говорить астеническая конституция пациента, сочетающаяся с пролапсом митрального клапана, добавочной хордой в левом желудочке сердца, иногда блокадой правой ножки пучка Гиса, признаками дисплазии соединительной ткани.
2. Психофизиологические факторы — возникают у здоровых людей на фоне острого или хронического стресса.

3. Гормональная перестройка — периоды пубертата и климакса.
4. Органические соматические заболевания (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма и др.).
5. Органические заболевания центральной нервной системы. Немаловажное значение в данном случае имеют указания в анамнезе на перенесенные черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, церебральный гипертензионный синдром.
6. Некоторые профессиональные заболевания (вибрация, шум, электромагнитные волны радиочастот, температурные воздействия и др.).
7. Неврозы — один из наиболее частых факторов, вызывающих вегетативные нарушения. Последние рассматриваются как облигатное проявление неврозов.
8. Психические расстройства. Речь идет прежде всего об аффективно-эмоционально-личностных отношениях. При этом необходимо подчеркнуть роль различных форм эндогенной депрессии.

Можно выделить группу пациентов, у которых кардиалгический синдром сопровождается невыраженными вегетативными расстройствами. В этом случае боль в области сердца является своеобразной соматической маской депрессивных состояний. Особое значение в этих случаях приобретает детальное исследование эмоционально-личностной сферы больного и оценка его психического статуса. Психические (эмоциональные, аффективные) нарушения у больных проявляются по-разному, и наиболее часто это — проявления тревожно-ипохондрического и фобического плана. Нарушения ипохондрического характера порой усиливаются до состояния выраженной тревоги, паники с возникновением страха смерти, т. е. развития вегетативных кризов (панических атак). В диагностике психогенных кардиалгий, помимо критериев психического статуса, необходимо использовать следующие особенности:

1. Преобладание множественных и пролонгированных болей.
2. Отсутствие органической причины боли или при наличии какой-либо патологии жалобы больного на много

превышает те, которые были бы возможны для органической находки.

Диагностика кардиалгии при НЦД в типичных случаях не представляет трудностей и складывается из анализа нескольких синдромов:

- характерный болевой синдром в грудной клетке (табл.);
- наличие синдрома вегетативной дисфункции (с попыткой выявления его этиологического фактора);
- невротические расстройства;
- отсутствие синдрома органического поражения сердца.

Однако следует признать, что ошибки в распознавании функциональной патологии сердца встречаются не так уж и редко. Нам представляется несколько возможных причин данного факта. Прежде всего следует отметить относительно слабое знакомство врачей с функциональной патологией сердца, клиническая картина при которой иногда приобретает пугающие формы, имитирующие сердечно-сосудистую катастрофу. Немаловажное значение имеет переоценка некоторых проявлений болевого синдрома в грудной клетке, придающих некоторое сходство кардиалгии со стенокардией. Например, локализация боли в области грудины, которая, как указывалось выше, встречается при НЦД не так уж и редко. Определенные трудности представляет собой интерпретация ЭКГ, довольно часто имеющая отклонения в конечной части желудочкового комплекса. Наиболее часто изменения сегмента ST-T наблюдаются у больных НЦД на фоне климактерических расстройств. Сочетания этих изменений с возрастом больных (50–55 лет) создают еще большие затруднения для трактовки болей в грудной клетке, которые нередко расцениваются как ангинозные. Аналогичные затруднения могут возникнуть при анализе атипичных болей в грудной клетке у мужчин среднего возраста (старше 50 лет), когда на фоне более или менее выраженных проявлений вегетативной дисфункции, вызванных употреблением алкоголя, посттравматической или дисциркуляторной энцефалопатией, психозомоциональными стрессорными факторами, обнаруживаются изменения ЭКГ.

Таким образом, изменения ЭКГ, нередко сопутствующие НЦД, могут увести врача в сторону гипердиагностики стенокардии. Это обстоятельство диктует необходимость более подробно рассмотреть возможные сдвиги ЭКГ-картины у больных с данной патологией.

С начала внедрения ЭКГ в клиническую практику появились сообщения об изменении электрокардиографической картины у больных с функциональной патологией сердечно-сосудистой системы. По-видимому, этот факт впервые был продемонстрирован в работе D. Scherf в 1938 г. [5] при исследовании женщин с синдромом климактерического сердца. Первоначально, в период широкого внедрения метода ЭКГ в практическую врачебную деятельность (30–40 годы), данному исследованию приписывались многие не свойственные ему возможности. При этом изменения на электрокардиографической кривой часто ассоциировались с органической патологией миокарда. Переоценка метода, неоправданное расширение границ его диагностических возможностей привело к тому, что на протяжении нескольких десятилетий в ЭКГ-заключениях можно было встретить такие фразы: «признаки хронической коронарной недостаточности», «миокардит», «миокардиодистрофия» и совсем абсурдные — «нарушение питания миокарда». На практике это обычно предопределяло у больных с симптоматикой НЦД гипердиагностику органической патологии сердца, такой как

различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), миокардит и др.

Впечатляющие результаты в этом отношении были получены В.И. Маколкиным с соавт. [1]. Среди наблюдаемых ими больных НЦД с изменениями на ЭКГ конечного сегмента желудочкового комплекса (ST-T) предшествующая трактовка этих изменений была следующей: «коронарные изменения» — в 1/3 случаев, причем диагноз мелкоочагового инфаркта миокарда, нередко повторного, фигурировал у 15% больных, проявление миокардита или какой-либо другой органической патологии — в остальных случаях. Детальное исследование сердечно-сосудистой системы у данного контингента лиц не обнаружило структурно-функциональных сдвигов, свидетельствующих о грубой патологии и подтверждающих первоначальный диагноз.

Надо помнить, что электрокардиография отражает лишь электрофизиологические процессы, происходящие в сердце в результате трансмембранных электролитных превращений в кардиомиоцитах, а отнюдь не анатомические и функциональные сдвиги. Одним из факторов регуляции ионного транспорта в клетках является деятельность вегетативной нервной системы, сбалансированность функции ее симпатического и парасимпатического отделов.

Завораживающая, «атавистическая» вера в диагностическое всемогущество электрокардиографии, сформировавшаяся в 30-е годы прошлого века, в период внедрения в клиническую практику этого доступного и практически единственного метода объективного исследования сердца в то время, к сожалению, иногда проявляется и в наши дни.

Не следует забывать, что изменения конечной части желудочкового комплекса относятся к неспецифическим изменениям ЭКГ и могут наблюдаться при самых различных функциональных и органических заболеваниях сердца. К ним относятся гормональные нарушения (гиперфункция симпатико-адреналовой системы, феохромоцитомы, прием эстрогенов), синдром WPW, электролитные нарушения (прием диуретиков), гипервентиляция, гипертрофия левого желудочка, синдром ранней реполяризации желудочков, прием некоторых лекарственных препаратов (дигоксин, хинидин, психотропные и др.), тахикардии, курение, алкоголь, анемия, тиреотоксикоз, острый мозговой инсульт, опухоли, травмы головного мозга и др.

Истинная частота изменения ЭКГ при НЦД неясна. По данным литературы она колеблется от 10% до 50%. Описаны разнообразные аномалии электрокардиографической картины: «гигантские» зубцы Т в правых грудных отведениях, расстройство ритма или автоматизма, неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т. У части больных НЦД обнаруживаются довольно серьезные нарушения ритма в виде политопной экстрасистолии или аллоритмии, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии или пароксизмов фибрилляции и трепетания предсердий, а также узловых или нижнепредсердных ритмов, синдрома дисфункции синусового узла. Анализ литературных источников дает приблизительную картину частоты встречаемости тех или иных изменений ЭКГ при НЦД: синусовая тахикардия 30–34%, брадикардия 12,5%, экстрасистолия 7,7–16,6%, ускорение предсердно-желудочкового проведения 5,5–11%, замедление атриовентрикулярного проведения 7–8,4%, миграция водителя ритма 8,3%, синдром ранней реполяризации желудочков 8–11%, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий 3–11%, удлинение сегмента Q-T 8,3% [1, 4, 6, 7].



Рис. 1. ЭКГ больного К., 18 лет. Диагноз НЦД

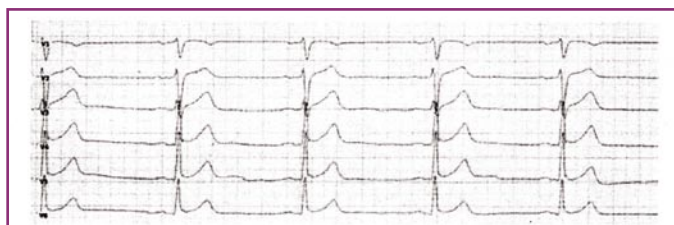


Рис. 2. ЭКГ больного В., 32 года. Диагноз: НЦД. Синдром ранней реполяризации желудочков

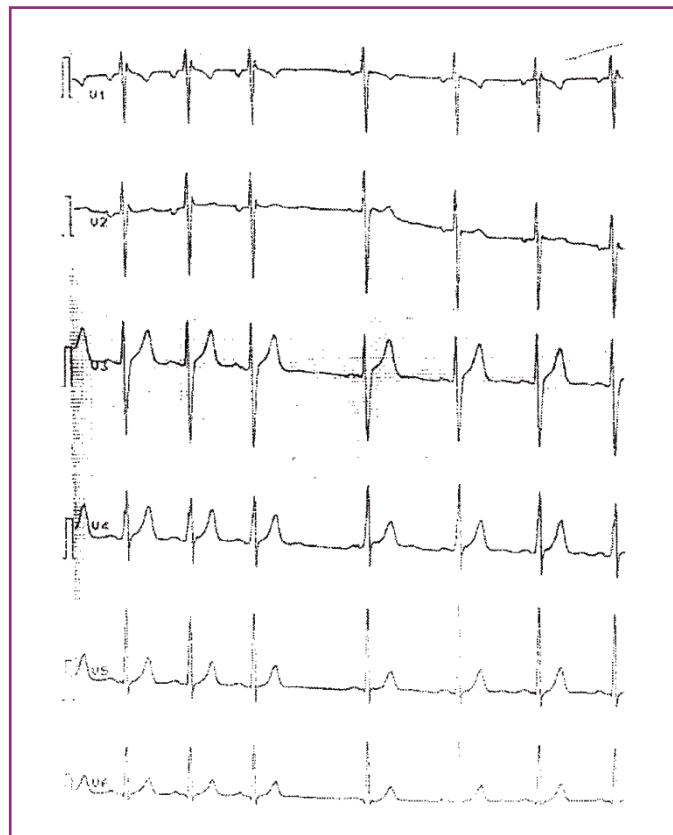


Рис. 3. ЭКГ больной А., 36 лет. Диагноз: НЦД

Таким образом, расстройства ритма и автоматизма наблюдаются у больных НЦД довольно часто и отличаются большим разнообразием. Следует отметить, что желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия встречаются приблизительно с одинаковой частотой. Экстрасистолия, как правило, возникает в состоянии покоя или в связи с эмоциональным напряжением. Нередко перебои в работе сердца сопровождаются страхом остановки сердца. Именно данный факт заставляет больных настаивать на лечении аритмии, несмотря на вполне доброкачественный ее характер. При этом некоторые авторы отмечают малую эффективность антиаритмических препаратов.

Как указывалось выше, наибольший клинический интерес представляют собой изменения конечной части желудочкового комплекса, которые в совокупности с болью в грудной клетке могут имитировать органическую патологию сердца, прежде всего ИБС. Истинная частота изменений ST-T при НЦД неизвестна. Можно лишь с уверенностью утверждать, что это явление не редкое. По данным различных авторов изменения конечной части желудочкового комплекса обнаруживается в 29–50% случаев. При НЦД могут выявляться высокие (или «гигантские») зубцы Т в правых грудных отведениях, амплитуда которых превышает 12 мм (иногда 20 мм), с одновременной элевацией ST на 2–3 мм (рис. 1). Чаще всего это мужчины с преобладанием вагусных реакций и тенденцией к брадикардии.

По-видимому, с несовершенством нейровегетативного контроля электрофизиологических процессов в карди-

омиоцитах с преобладанием вагусных влияний связано возникновение синдрома ранней реполяризации желудочков (рис. 2). Основными характеристиками синдрома ранней реполяризации, впервые представленными в работах R. H. Wasserburger (1961), являются:

- 1) подъем j-точки на 1–4 мм от изолинии, особенно выраженный в грудных отведениях;
- 2) зазубренность или волна соединения (j-wave) на нисходящем колене зубца R, в месте отхождения сегмента ST;
- 3) вогнутый тип элевации сегмента ST;
- 4) высокие зубцы Т.

Нередко у больных НЦД можно одновременно наблюдать несколько электрокардиографических синдромов, как это представлено на рис. 3. Особенностью данной кривой является сочетание синдрома ранней реполяризации с синусовой аритмией и преходящей блокадой правой ножки пучка Гиса. Весьма часто при НЦД обнаруживаются «неспецифические» отрицательные зубцы Т. По различным данным отрицательный зубец Т в двух и более отведениях ЭКГ регистрируется в 20,6–39,4% случаев. При этом амплитуда отрицательных зубцов Т может колебаться в пределах от 0,5 до 5,4 мм, форма зубца Т чаще всего неправильная, асимметричная (рис. 4). Инверсия зубца Т наблюдается преимущественно в правых грудных отведениях (до 60%), в 25% исключительно во II, III, aVF и в 10% — в отведениях V4–6 [1]. Появление отрицательных зубцов Т на ЭКГ нередко сочетается с депрессией сегмента ST, имеющей косонисходящую форму, плавно, без четких границ переходящую в зубец Т. Изменение конечной части желудочкового комплекса может носить диффузный характер (рис. 5).

Как указывалось выше, деформацию сегмента ST-T на ЭКГ у больных с НЦД можно объяснить лабильностью

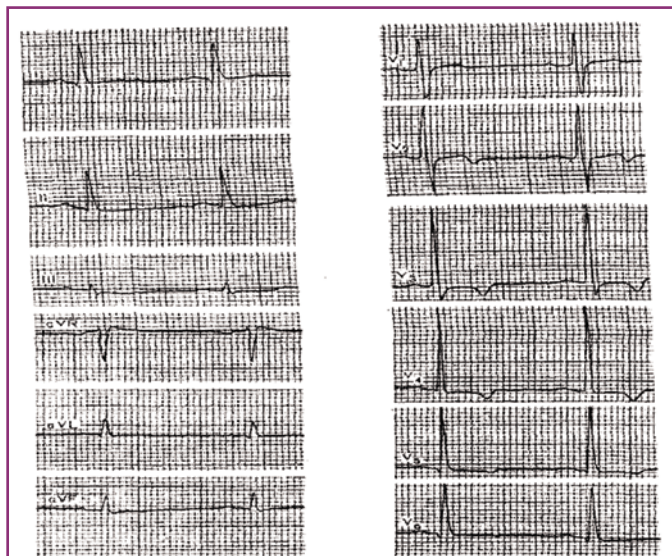


Рис. 4. ЭКГ больной С., 52 года. Диагноз: НЦД

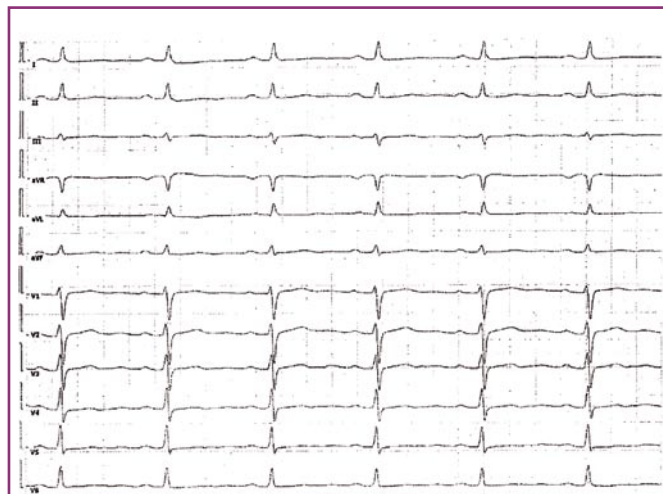


Рис. 5. ЭКГ больной М., 44 года. Диагноз: НЦД

вегетативной нервной системы, избыточной продукцией катехоламинов и повышенной чувствительностью к ним миокарда. Поскольку синдром вегетативной дисфункции у данной категории больных носит хронический характер, указанные изменения ЭКГ можно наблюдать в течение продолжительного времени — месяцы, годы. Стойкие изменения ЭКГ без четкой тенденции к улучшению или ухудшению при многолетнем наблюдении следует рассматривать как важный отличительный от ИБС признак. Острый коронарный синдром, как известно, сопровождается закономерной динамикой электрокардиографической картины за сравнительно небольшой промежуток времени. В некоторых случаях, однако, отмечается довольно быстрая смена полярности зубцов Т. Такие колебания амплитуды Т можно наблюдать у женщин с явлениями

вегетативной дисфункции на фоне климактерического синдрома с сохраненным менструальным циклом. У этих больных ЭКГ-картина и боли в области сердца меняются соответственно фазам менструального цикла — в фолликулиновой фазе цикла (первые 10 дней после менструации) боли исчезают и ЭКГ нормализуется, в лютеиновой (прогестероновой) фазе цикла боли в грудной клетке возобновляются и на ЭКГ обнаруживаются изменения конечной части желудочкового комплекса со сглаженными или отрицательными зубцами Т (рис. 6). Факт обнаружения у ряда женщин (в течение многих месяцев наблюдения) четкой зависимости динамики зубца Т и кардиалгии от гормональных изменений в организме на протяжении менструального цикла указывает на роль гормональных влияний в генезе болевого синдрома и электрокардиографических изменений [6].

Таким образом, кардиалгия при НЦД может вызвать определенные затруднения в оценке болевого синдрома в грудной клетке, как правило в сторону гипердиагностики ИБС, что требует детального анализа ощущений в грудной клетке, правильной интерпретации ЭКГ-картины и нагрузочных проб, выявления признаков вегетативной дисфункции, наличия факторов риска. ■

Литература

1. Маколкин В. И., Аббакумов С. А., Сапожникова А. А. Нейроциркуляторная дистония. Чебоксары, 1995. 248 с.
2. Маколкин В. И., Аббакумов С. А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. М.: Медицина, 2005. 192 с.
3. Волосовец А. П. Оптимизация фармакотерапии астении в практике современной педиатрии // Медицина сегодня. 2007. № 4 (208). С. 13–16.
4. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Секисова М. А. Боль в грудной клетке (дифференциальная диагностика). Тюмень: ИПЦ «Экспресс», 2012. 152 с.
5. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Воробьева О. В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2003. 752 с.
6. Schert D. Über das Elektrokardiogramm bei Störungen der Ovarialität // Klin. Wschr. 1938. № 17. Р. 44.
7. Воробьева А. И., Шишкова Т. В. Кардиалгия. М.: Медицина, 1973. 136 с.
8. Федорова В. И. Роль психовегетативных расстройств в развитии и течении артериальной гипертензии и нарушений ритма сердца, возможности их коррекции. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2009.

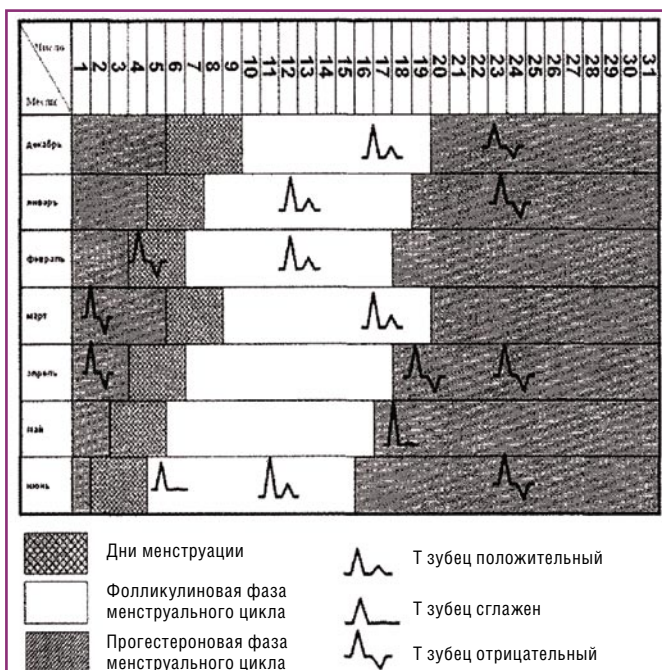


Рис. 6. Динамика зубца Т электрокардиограммы в зависимости от фазы менструального цикла [6]

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	05.09–02.10	1 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	18.10–15.11	1 мес
Аллергология и основы иммунологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.10–13.10	0,5 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	02.10–27.10	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	04.09–13.10	1 мес
Дерматовенерология	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	11.09–20.10	1 мес
Психиатрия-наркология	РНИМУ, кафедра наркомании и токсикомании ФДПО, Москва	Психиатры-наркологи	16.10–10.11	1 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	04.09–27.10	1,5 мес
Офтальмология (детство)	РНИМУ, кафедра офтальмологии ФДПО, Москва	Офтальмологи	04.09–29.09	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики	04.09–30.09	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Инфекционисты	06.09–27.12	4 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	13.09–10.10	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	04.09–30.09	1 мес

К огромному сожалению, по техническим причинам в № 12 2016 г. на стр. 36 в статье «Синдром микропении у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика» указана неверная информация об авторах. Приносим извинения: у автора А. А. Никитина нет ученой степени.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор ООО «МЕ ДИ Экспо»



В РАМКАХ ФОРУМА:

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ И ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
Всероссийский научно-образовательный конгресс

Курс в рамках конгресса «Современные принципы пренатальной эхокардиографии: от простого к сложному»

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, МЕДИЦИНСКИЕ РЕШЕНИЯ
VII Научно-практическая конференция

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2017

XIX Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



- + ПРЕКУРСЫ (26 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Экстренное акушерство
- ИППП и заболевания шейки матки
- Эстетическая гинекология
- Нерешенные проблемы инфекционно-воспалительных заболеваний. Пути решения
- Современные технологии завершения беременности
- + ПОСТ-КОНГРЕСС (29-30 сентября), ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Школа «Магнитно-резонансная томография. Трудный диагноз в акушерстве и гинекологии»

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Участие в научной программе
Игорь Иванович Баранов
тел.: +7 (495) 438-94-92
тел.: +7 (495) 438-77-44
e-mail: i_baranov@sparin4.ru

Менеджер проекта
Ранская Светлана
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (829) 510-23-74
e-mail: svetlana@mediexpo.ru

Регистрация делегатов
Мария Сизова
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (829) 546-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

Заявки по учебным мероприятиям представлены в Комиссию по оценке НМО
Регистрация и подача тезисов осуществляется через личный кабинет на сайте
www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru; www.mediexpo.ru

M+D МЕДИ Экспо

Реклама 16+



27-29 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА



XVIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

ГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ» МЗ РФ

IX Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

12 сентября 2017

Здание Правительства Москвы
Большой конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



Реклама 16+

простуда без призраков
осложнений*



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует 2 вида
иммунитета^{1,2}



* Бронхо-Мунал[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред. 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал[®] или Бронхо-Мунал[®] П).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®]. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3.5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал[®] — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал[®]); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал[®] П капсулы 3, 5 мг. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал[®] П и Бронхо-Мунал[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе, кашель, сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

SANDOZ A Novartis Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1702597526

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ