

Лечащий Врач

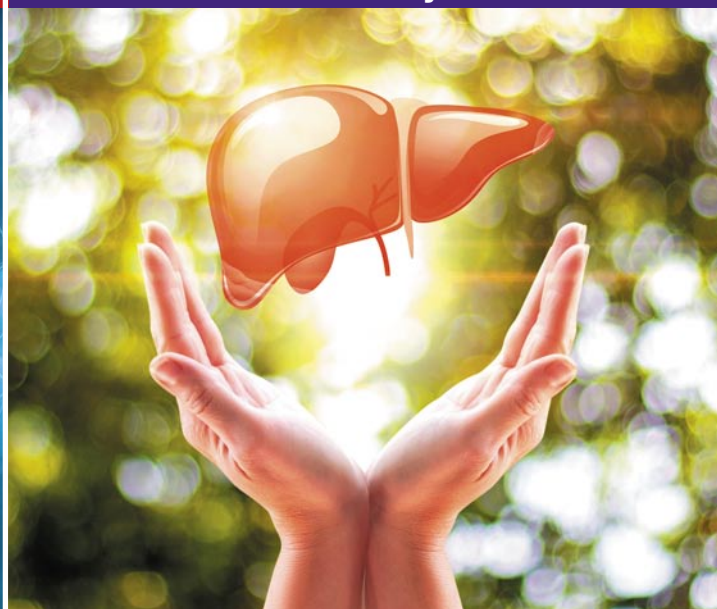
Медицинский научно-практический журнал № 8 2018

Симпозиум



ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Коллоквиум



ГЕПАТОЛОГИЯ

- Микробиота и заболевания печени • Диспепсия неуточненная
- Воспалительные заболевания кишечника • Микробиота и воспалительные заболевания кишечника • Хронический гастрит
- Метаболический синдром • Хроническая неалкогольная болезнь печени

Страничка педиатра

- Гемолитико-уремический синдром

Актуальная тема

- Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания
- Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний • Анкилозирующий спондилит и анемия
- Генерализованная лимфома, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией
- Проспективная оценка изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани
- Особенности диагностики беспигментной меланомы

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 08

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 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 08

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 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 2018 г.



Лечащий Врач

№8 август 2018

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektiv@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

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 28.08.2018 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 типографии

ООО «Антарес»

107113, г. Москва,

ул. 2-я Рыбинская, д. 13, оф. 42

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



Дорогие читатели нашего журнала!

За летний период произошло много событий, которые затрагивают старшее поколение россиян. Я имею в виду проект повышения пенсионного возраста и предложения по улучшению гериатрической помощи. Так, эксперты ОНФ предлагают создать многопрофильные центры, отделения и кабинеты медико-социальной помощи и реабилитации специально для пожилых людей. Эти предложения были разработаны и направлены экспертами ОНФ в правительство России с целью реализации нацпроекта «Демография». Александр Лысенко, научный руководитель и председатель правления Национального центра проблем инвалидности, считает, что для решения поставленных Президентом России задач — увеличения продолжительности здоровой жизни граждан до 67 лет и улучшение качества жизни пожилых людей — требуется развивать инфраструктуру гериатрической помощи населению. Это возможно сделать, в том числе создав на базе существующих лечебно-профилактических учреждений многопрофильные центры, отделения и кабинеты медико-социальной помощи и реабилитации для престарелых людей. Кроме того, необходимо обучать основам гериатрии всех врачей, включая узких специалистов, вовлеченных в процесс лечения пожилых пациентов. В своем журнале мы также постараемся уделять больше внимания гериатрической теме.

Желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Август 2018, № 8

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты5

Achievements, developments, facts5

Микробиота и заболевания печени/ Т. Е. Полунина7

Microbiota and hepatic diseases/ T. E. Polunina7

«Диспепсия неуточненная»: дифференциальный диагноз, тактика ведения пациента на амбулаторном этапе/ Е. А. Лялюкова, В. Н. Дроздов, Е. Н. Карева, С. Ю. Сереброва, А. К. Стародубцев, Д. О. Кургузова15

«Uninvestigated dyspepsia»: differential diagnosis, patient-management strategy at outpatient stage/ E. A. Lyalyukova, V. N. Drozdov, E. N. Kareva, S. Yu. Serebrova, A. K. Starodubtsev, D. O. Kurguzova15

Клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника у пациентов Томского региона/ И. А. Койнова, Е. В. Белобородова, В. А. Бурковская20

Clinical course of inflammatory bowel diseases in patients of the Tomsk region/ I. A. Koinova, E. V. Beloborodova, V. A. Burkovskaya20

Влияние изменений кишечной микробиоты на течение воспалительных заболеваний кишечника/ О. В. Гаус, В. А. Ахмедов24

The influence of changes in intestinal microbiota on the course of inflammatory intestinal diseases/ O. V. Gaus, V. A. Akhmedov24

Региональные особенности ведения пациентов с диагнозом «хронический гастрит» на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах. Краткий фармакоэкономический анализ/ Е. Н. Чичерина, М. А. Матасова, А. С. Князева28

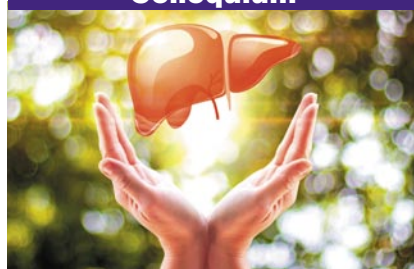
Regional features of management of patients diagnosed with chronic gastritis at the inpatient and outpatient-polyclinic stages. Brief pharmacoeconomic analysis/ E. N. Chicherina, M. A. Matasova, A. S. Knyazeva28

Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом/ Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Р. М. Ниязов, Д. В. Захаров33

Efficiency and safety of application of combined scheme with ursodeoxycholic acid and mebeverin preparations in patients with metabolic syndrome/ Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, Yu. A. Fominykh, R. M. Niyazov, D. V. Zakharov33

Коллоквиум

Colloquium



	Кишечный микробиом как терапевтическая мишень в лечении хронической неалкогольной болезни печени/ Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева	38
	Intestinal microbiom as a therapeutic target in treatment of chronic non-alcoholic fat liver disease/ E. Yu. Plotnikova, Yu. V. Zakharova, T. Yu. Gracheva	38
	Под стекло	46
	Under the glass	46
Страничка педиатра Pediatrician's page	Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области/ Е. В. Гунькова, И. В. Зорин, А. А. Вялкова	48
	Clinical characteristic of hemolytic-uremic syndrome in children of Orenburg region/ E. V. Gunkova, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova	48
Актуальная тема Topical theme	Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии/ В. В. Цурко, Т. Е. Морозова	52
	Gout, hyperuricemy and cardiovascular diseases. Approaches to pharmacotherapy/ V. V. Tsurko, T. E. Morozova	52
	Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний (часть 2)/ Е. Ю. Плотникова, М. Н. Синькова, Л. К. Исаков	56
	Role of omega-3 unsaturated acids in prevention and treatment of different diseases (part 2)/ E. Yu. Plotnikova, M. N. Sinkova, L. K. Isakov	56
	Оценка функционального индекса жизнедеятельности и качества жизни у больных анкилозирующим спондилитом в зависимости от активности заболевания и наличия анемии/ Г. И. Щербakov	62
	Evaluation of functional index of life and quality of life in patients with ankylosing spondylitis depending on the disease activity and the presence of anemia/ G. I. Scherbakov	62
	Генерализованная лимфома, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией/ З. А. Хохлова, Р. А. Гилева, Т. В. Середа, Н. А. Николаева, А. П. Тишкина, Л. Ю. Золотухина, Ю. М. Кириллова	64
	Generalized lymphoma, associated with HIV infection/ Z. A. Khokhlova, R. A. Gileva, T. V. Sereda, N. A. Nikolaeva, A. P. Tishkina, L. Yu. Zolotuhina, Yu. M. Kirillova	64
	Проспективная оценка изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты/ А. А. Семенкин, Е. В. Семенова, О. И. Чиндарева, Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева	69
	A prospective assessment of aortic root changes in individuals with undifferentiated congenital connective tissue dysplasia using a modified method for determining the reference diameter of the aortic root/ A. A. Semenkin, E. V. Semenova, O. I. Chindareva, E. N. Loginova, G. I. Nechaeva	69
	Особенности диагностики беспигментной меланомы/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, А. С. Бишарова, Т. А. Сысоева	76
	Features of amelanotic melanoma diagnostics/ A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova, A. S. Bisharova, T. A. Sysoeva	76
	Последипломное образование	80
	Postgraduate education	80
Alma mater		

Редакционный совет / Editorial board

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

А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. В. Караулов/ A. V. Karaulov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

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

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

О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

И. В. Маев/ I. V. Maev, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

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

Г. А. Новик/ G. A. Novik, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, министр здравоохранения РФ, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, 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)

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)

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin (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)

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)

Биоинформатики СПбГУ выяснили, что в кишечнике человека изучена только половина бактерий

Исследователи Санкт-Петербургского государственного университета создали новый алгоритм для анализа метагеномов — наборов геномов больших сообществ микроорганизмов, которые обитают, к примеру, в почве, воде или кишечниках животных и человека. Новый инструмент помог выяснить, что сегодня известна лишь половина всего многообразия кишечных бактерий, живущих в организмах людей. Результаты исследования опубликованы в журнале *Cell Systems*.

Одна из важных задач биоинформатики заключается в том, чтобы восстанавливать последовательность генома — именно в нем заложена наследственная информация любого живого существа. Решение этой непростой задачи состоит из двух этапов: секвенирования («разрезания» молекулы ДНК на мелкие «кусочки» и прочтения каждого из них отдельно) и сборки, когда при помощи математических алгоритмов геном восстанавливают из фрагментов (ридов). Чем длиннее и точнее получаются риды во время секвенирования, тем эффективнее работают алгоритмы сборки, а значит, можно больше узнать о хозяине генома — животном, растении или бактерии. Однако создание длинных ридов стоит дороже, поэтому исследователи нередко предпочитают им короткие фрагменты.

Сегодня ученые умеют работать не только с единственным геномом, но и с их совокупностями — метагеномами. Это может быть генетический материал большого сообщества бактерий, которое живет в образцах почвы, в воде на дне океанов, в сточных водах и даже в кишечнике человека. Новый алгоритм, который разработали авторы статьи в *Cell Systems* — младший научный сотрудник СПбГУ А. Банкевич и заведующий лабораторией «Центр алгоритмической биотехнологии» Института трансляционной биомедицины СПбГУ П. Певзнер, позволяет гораздо эффективнее исследовать именно такое генетическое «ассорти».

Исследователи Санкт-Петербургского университета первыми в мире предложили изучать редкие бактерии с помощью анализа результатов секвенирования сразу двух технологий: Illumina, которая позволяет получать короткие фрагменты ДНК, и TruSeq Synthetic Long Reads (TSLR), которая помогает восстанавливать более длинные участки генома. Биоинформатики с помощью различных математических методов ищут, где участки ДНК (как короткие, так и длинные) совпадают, это позволяет понять, какие прочтения пришли из высокопредставленных в метагеноме бактерий, а какие из редких. Такие находки могут помочь больше узнать о различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта — от элементарного расстройства желудка до болезни Крона.

ОНФ составил рейтинг регионов по уровню информатизации медицинских организаций

Эксперты Народного фронта проанализировали данные МЗ РФ о доле автоматизированных рабочих мест медработников в медицинских организациях субъектов РФ. По этому признаку в результате был составлен рейтинг регионов. Мониторинг ОНФ показал, что на данный момент высокого уровня информатизации медорганизаций удалось достичь только 34 субъектам из 85.

Напомним, тему информатизации затронул в своем послании Федеральному собранию 1 марта 2018 г. Президент России, лидер ОНФ В. Путин. Он заявил, что фельдшерско-акушерские пункты (ФАП), поликлиники, учреждения регионального уровня и ведущие медицинские центры должны быть связаны в единый цифровой контур, чтобы для помощи каждому человеку были привлечены силы всей национальной системы здравоохранения.

Эксперты Народного фронта держат на постоянном контроле данный вопрос. В рамках этой работы была проанализирована информация МЗ РФ об уровне информатизации, в том числе автоматизированных рабочих мест медицинского персонала в субъектах РФ. Не менее

80% сотрудников медорганизаций должны были пользоваться сервисом «Электронная медицинская карта» к 1 декабря 2014 г., в соответствии с п. 32 письма МЗ РФ от 10 августа 2012 г. № 18–1/10/2–1336 «О направлении дорожной карты по реализации проекта по вводу в эксплуатацию сервиса «Электронная медицинская карта». Однако данной планки удалось достичь только 34 субъектам из 85. Об этом сообщается на портале оперативного взаимодействия участников ЕГИСЗ (Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения). Из них 100% показателя добились в 15 субъектах: Камчатский и Хабаровский края, Ненецкий и Ямало-Ненецкий автономные округа, Кемеровская, Костромская, Курганская, Тамбовская, Тульская и Псковская области, Республики Саха (Якутия), Татарстан, Чеченская и Чувашская, а также Москва. В других регионах доля информатизации составляет от 80% до 99% — это Владимирская, Липецкая, Новосибирская, Тверская, Томская, Пензенская, Вологодская, Смоленская, Самарская, Свердловская и Саратовская области, Республики Мордовия, Карачаево-Черкесская и Ингушетия, Краснодарский, Забайкальский и Алтайский края, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, а также Санкт-Петербург.

Эксперты отмечают, что в оставшемся 51 регионе процент автоматизации рабочих мест составляет от 16% до 77%. Причем самые низкие показатели в Республике Северная Осетия — Алания (16%), Чукотском автономном округе (20%), Нижегородской области (25%), Кабардино-Балкарской Республике (36%), Воронежской и Рязанской областях (по 40%).

Всемирный день борьбы с гепатитом: о важности ранней диагностики заболеваний печени

Вирусный гепатит — группа инфекционных заболеваний, в которую входят гепатит А, В, С, D и E. Диффузные заболевания печени поражают сотни миллионов людей во всем мире, вызывая острую или хроническую болезнь печени. Согласно данным Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ), 360 миллионов людей по всему миру инфицированы гепатитом В, 180 миллионов — являются носителями вируса гепатита С. На начальных этапах хронические вирусные гепатиты могут протекать практически бессимптомно. Так, 300 миллионов людей по всему миру, инфицированных вирусным гепатитом, не знают о своем диагнозе. Врачи подчеркивают важность своевременной диагностики для предотвращения осложнений и распространения болезней печени.

«По данным исследования компании Philips «Индекс здоровья будущего», 62% российских врачей уверены, что основной упор в их работе должен быть сделан на профилактике социально значимых заболеваний. Безусловно, это касается и наиболее распространенных и серьезных заболеваний печени, особенно гепатитов В и С, — комментирует Д. Нестеров, менеджер по клиническому маркетингу направления «Ультразвуковая диагностика». — Во Всемирный день борьбы с гепатитом мы хотим обратить внимание на важность своевременных обследований. В числе решений для ранней и эффективной диагностики заболеваний печени — метод ультразвуковой эластографии сдвиговой волной».

Ультразвуковая эластография сдвиговой волной позволяет дать точную, неинвазивную и безболезненную оценку диффузных заболеваний печени на ранних стадиях. Исследование занимает не более 20 минут, не требует сложной специальной подготовки и позволяет получить точные результаты в режиме реального времени. С помощью этого метода врачи могут вовремя диагностировать патологии печени и своевременно назначить необходимую терапию.

«Благодаря ультразвуковой эластографии сегодня в Европе специалисты практически не проводят пункцию печени, поскольку в распоряжении врачей есть точный и, главное, неинвазивный метод исследования, — комментирует В. В. Митков, д.м.н., профессор, президент

РАСУДМ. — В России эта технология используется еще недостаточно широко, но я надеюсь, что в скором времени такое исследование будет доступно каждому. Уверен, что за ультразвуковой эластографией стоит будущее медицины, поскольку этот метод позволяет в кратчайшие сроки выявить заболевание даже на ранней стадии».

Российские производители попросили защитить их от недобросовестной конкуренции

В ходе встречи с лидерами фармацевтической отрасли Председатель Совета Федерации РФ В.Матвиенко обсудила дальнейшее развитие программы фарминдустрии. За круглым столом со спикером верхней палаты руководители компаний BIOCAD, «Герофарм», «Генериум», «Нанолек», «Полисан», АО ОЭЗ «Санкт-Петербург» и Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета подняли ряд тем, в частности, о мерах поддержки государством отечественных производств полного цикла.

Общее мнение выразил Д.Морозов, генеральный директор биотехнологической компании BIOCAD, сообщивший, что между представителями петербургского кластера нет конкуренции, а есть желание вместе решать вопросы, которые перед ними встают: «Мы должны обеспечить независимость российских пациентов от риска дефицита жизненно важных лекарств. А для этого важно, чтобы на территории РФ развивались не только упаковка препаратов, но и производства, связанные со сложным синтезом, то есть с субстанциями. Без таких производств не сформируется пул специалистов, способных разрабатывать препараты, а значит, не будет самой фармацевтики. Поэтому мы просим вернуться к вопросу преференций отечественных производств полного цикла: от синтеза молекулы и субстанции до готовых лекарственных форм и ограничительным мерам по участию иностранных компаний в государственных торгах».

В.Матвиенко согласилась с тем, что нужно пресекать использование импортных аналогов в лечебно-профилактических учреждениях при наличии соответствующих российских лекарств. «При этом тепличные условия для отечественных производителей не должны убивать конкуренцию», — спикер верхней палаты РФ добавила, что российские компании должны обеспечивать не только высокое качество лекарственных средств, но и более доступную цену, чем у иностранных фармкорпораций.

Самые стройные люди живут на Востоке России

Борьба с лишним весом на данный момент является одной из наиболее актуальных проблем, ведь по оценке экспертов каждый четвертый россиянин страдает от избыточной массы тела. В Москве в парке «Кузьминки» при участии Федерального научно-клинического центра ФМБА России прошло мероприятие, посвященное борьбе с ожирением, основам правильного питания и здорового образа жизни.

Всемирная организация здравоохранения считает ожирение «неинфекционной эпидемией XXI века»: около 500 миллионов человек, из которых 60% женщин и 40% мужчин, страдают от избыточной массы тела.

По оценке экспертов НИИ питания Российской академии медицинских наук, ожирение наблюдается у 20% граждан нашей страны. У 75% женщин в возрасте 35–55 лет регистрируется избыток веса, а показатель ожирения приближается к 50%. У 5,5% детей в сельской местности и 8,5% в городе наблюдается ИМТ, 30–50% из них сохраняют ожирение во взрослом периоде жизни. Аналитиками института составлена «карта распространения ожирения по федеральным округам (ФО)». В соответствии с данным документом, на Урале и в западной части России и живет больше всего россиян с ожирением. Например, в Северокавказском ФО — 15,3% мужчин и 23,2% женщин, в Сибирском ФО — 16,1% и 31,05% соответственно, а в Уральском ФО — 20,83% и 34,5%. Самые стройные люди живут на Востоке России.

Ведущие медицинские эксперты считают, что избыточная масса тела является основной причиной таких болезней, как импотенция у мужчин, нарушение менструального цикла и бесплодие у женщин, болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие), апноэ (остановка дыхания во сне), гипертония, тахикардия, снижение иммунитета, синдром «хронической усталости», болезни глаз, суставов, сосудов ног и, конечно же, сахарный диабет. Кроме того, существует диагноз «ожирение печени», который заключается в накоплении жировой массы в структуре данного органа и ведет к его полному разрушению.

Причиной развития ожирения часто является повышенная калорийность рациона при низких энергозатратах. Развитие ожирения в свою очередь приводит к риску заболевания диабетом 2 типа. Повышенная масса тела приводит к нарушению выработки инсулина, что является следствием нарушения биологического обмена в организме, уровень гормонов в крови растет, а в области живота накапливаются излишки жировой ткани.

В РФ начали лечить детей от вирусного гепатита С

В Москве, в МОНКИ им. М.Ф.Владимирского прошла пресс-конференция, посвященная Всемирному дню борьбы с гепатитами. Вирусные гепатиты являются распространенными инфекциями и опасны своими последствиями, прежде всего циррозом и раком печени. Проблема их профилактики остается одной из актуальных в настоящее время.

Эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью хроническими вирусными гепатитами неоднозначна: с одной стороны, фиксируется стабильное снижение заболеваемости хроническим гепатитом С, острыми вирусными гепатитами В, С; с другой стороны, все больше выявляется пациентов с далеко зашедшими стадиями болезни: фиброзом и циррозом печени. Это является проявлением так называемой «накопленной заболеваемости», что является следствием «вспышки» острых гепатитов в 90-е годы.

ВОЗ приняла стратегию по снижению заболеваемости гепатитом С. Под важнейшим документом подписались и Российская Федерация. Одним из шагов для решения этой задачи в Московской области стало массовое тестирование всех категорий пациентов на гепатит С, в том числе пациентов, которые относятся к группам риска. Это люди, принимающие наркотики, с повышенной сексуальной активностью; медики; те, кому выполняются всевозможные татуировки, медицинские процедуры, особенно долгосрочные (например, гемодиализ), те, кому переливалась кровь или ее компоненты.

Московская область одним из первых регионов РФ стала обеспечивать массовую ПВТ (противовирусную терапию) пациентам с хроническими вирусными гепатитами. А после «погружения» ПВТ в рамки программы ОМС Московская область стала реальным межрегиональным центром лечения пациентов с гепатитом С, где пациенты из других субъектов РФ могут бесплатно излечиться от хронического гепатита С. За прошедший год 1075 человек — из Москвы, Тверской, Ленинградской, Тульской, Смоленской областей и других регионов — получили высочайшую по эффективности противовирусную терапию в рамках ОМС.

Вторым важным шагом в борьбе с вирусным гепатитом С стало внедрение инновационных подходов в лечении пациентов, в том числе безинтерфероновыми схемами лечения.

Лечение детей от вирусного гепатита С — также одна из приоритетных задач в Московской области. Более 10 детей от 14 лет на 100 тыс. населения заболевают вирусными гепатитами. В старшей возрастной группе — с 15 до 17 лет — это 21,1 человека на 100 тыс. населения. Тот факт, что противовирусное лечение детям нередко не назначается, приводит к тому, что к 15–17 годам у них развивается выраженный фиброз печени, как следствие — худший жизненный прогноз. Московская область — первый регион, в котором стартовал проект массовой противовирусной терапии детей с ХГС в рамках программы ОМС.

Микробиота и заболевания печени

Т. Е. Полунина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Приводится информация о существующих знаниях в области влияния микробиоты кишечника на заболевания человека, в частности, неалкогольную жировую болезнь печени, алкогольную болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника и инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта. Оценивается возможность коррекции микробиоты кишечника при распространенных заболеваниях печени, с учетом последних и наиболее важных доказательств, касающихся антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков и метаболитов.

Ключевые слова: заболевания печени, кишечник, микробиота, коррекция.

Microbiota and hepatic diseases

T. E. Polunina

Abstract. The data on the existing knowledge in the field of intestinal microbiota influence on human diseases were presented, in particular, non-alcoholic fat liver disease, alcoholic liver disease, inflammatory intestinal diseases and infectious gastrointestinal diseases. Possibility of intestinal microbiota correction in wide-spread liver diseases was evaluated, considering the recent and most significant evidence related to antibiotics, probiotics, prebiotics and metabiotics.

Keywords: hepatic diseases, intestine, microbiota, correction.

Кишечная микробиота (далее — микробиота) представляет собой множество различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Количество видов бактерий колеблется от 2,5 до 10 тыс., а количество штаммов — до 70 тыс. Численность различных микроорганизмов постепенно увеличивается по ходу кишечника. Это может объясняться наличием в верхних отделах кишечника более агрессивной среды из-за поступающего кислого содержимого желудка, действия пищеварительных ферментов, быстрого продвижения химуса. Преобладающих в тонкой кишке аэробов по мере движения вниз по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) сменяют факультативные, а затем облигатные анаэробы [1]. Однако у каждого человека структура популяции микроорганизмов уникальна и различна. В табл. 1 представлен состав кишечной микробиоты в различных отделах ЖКТ [2].

Микробиота включает облигатных представителей (постоянно присутствующих в организме хозяина) и транзитных (поступающих из внешней среды и неспособных к длительному существованию

Состав кишечной микробиоты в различных отделах ЖКТ

Таблица 1

Отдел ЖКТ	Микробиота
Пищевод	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.
Желудок	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i>
12-перстная кишка	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Yeasts</i> spp.
Тонкая кишка	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Veillonella</i> spp., <i>Yeasts</i> spp.
Подвздошная кишка	<i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
Толстая кишка	<i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Faecalibacterium</i> spp.

в здоровом организме). Находиться микробы могут в просвете кишечника (полостная микрофлора) и в пристеночной слизи (пристеночная, мукозная микрофлора) [1]. Пристеночная микробиота взаимодействует со слизистой оболочкой ЖКТ, образуя микробно-тканевый комплекс — микрোকонию бактерий и их метаболиты, эпителиальные клетки, муцин бокаловидных клеток, фибробласты, иммунные клетки пейеровых бляшек, фагоциты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки. Просветная микробиота находится в просвете ЖКТ, не взаимодействует со слизистой оболочкой. Субстратом для жизнедеятельности просветной микробиоты являются неперевариваемые пищевые волокна, на которых она и фиксируется.

По типу метаболизма различают протеолитические бактерии, осуществляющие гидролиз белков (кишечная палочка, бактероиды, протей, клостридии), и сахаролитические (бифидобактерии, лактобактерии, энтерококки), получающие энергию из углеводов [3].

Исследования последнего десятилетия показали, что микробиота участвует в основных биологических процессах человека, в том числе модулируя метаболический фенотип, регулируя эпителиальное развитие и влияя на врожденный иммунитет [4]. Влияние микробиоты человека на формирование и развитие различных заболеваний объясняется с помощью нескольких механизмов. Во-первых, микробиота имеет способность увеличивать извлеченную из пищи энергию, пополнять накопления питательных веществ



Рис. 1. Функции микробиоты

и изменять аппетит. Микробиота содержит гораздо более универсальные метаболические гены, чем в геноме человека, и обеспечивает людей уникальными специфическими ферментами и биохимическими путями. Кроме того, значительная часть метаболических микробиотических процессов, которые являются полезными для человека, участвует либо в приоб-

ретении питательных веществ, либо при обработке ксенобиотиков, включая метаболизм непереваренных углеводов и биосинтез витаминов. Во-вторых, кишечная микробиота также обеспечивает физический барьер, защищающий его хозяина от чужеродных патогенных микроорганизмов путем конкурентного исключения и производства противомикробных веществ.

Наконец, микробиота необходима для развития слизистой оболочки кишечника и иммунной системы хозяина.

Функции микробиоты

Функции микробиоты осуществляются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных взаимодействий. На рис. 1 представлены основные функции микробиоты [5].

Множества симбиотических микроорганизмов развиваются в организме человека и играют важную роль в этиологии многих заболеваний. Хронические заболевания, такие как ожирение, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет, метаболический синдром, атеросклероз, алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, связаны с микробиотой человека (рис. 2) [6, 7].

Заболевания печени и микробиота

Печень получает 70% своего кровоснабжения из кишечника через портальную вену, поэтому она постоянно подвергается воздействию факторов, вызванных метаболическими процессами в кишечнике, которые зави-



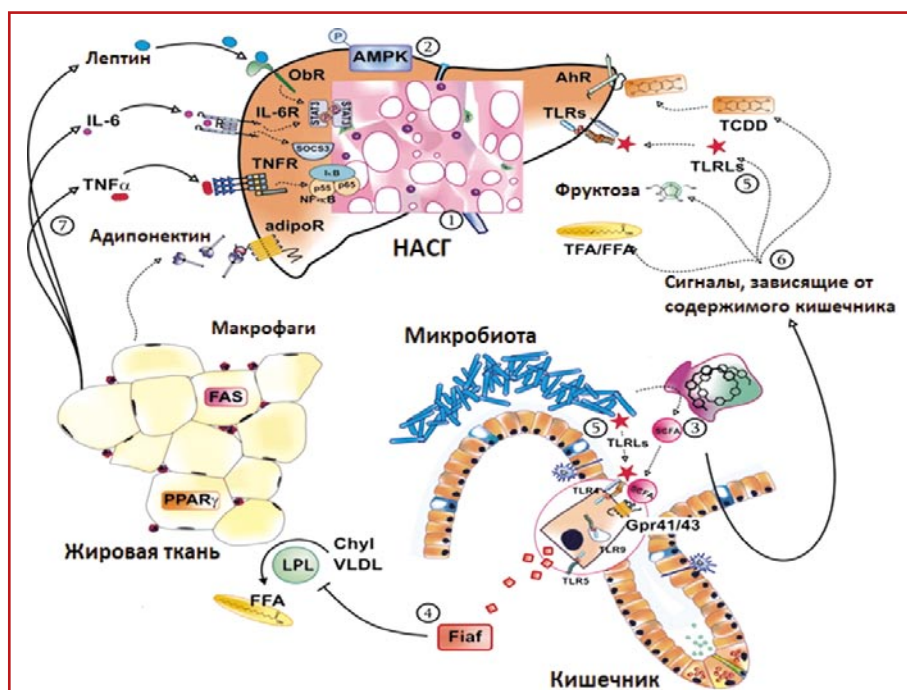
Рис. 2. Микробный симбиоз человека с различными заболеваниями

сят от бактериальных компонентов, эндотоксинов (липополисахарид, флагеллин и липотейхоевая кислота) и пептидогликанов. Печеночные клетки, включая клетки Купфера, синусоидальные клетки, желчные эпителиальные клетки и гепатоциты, экспрессируют врожденные иммунные рецепторы, известные как рецепторы распознавания патогенов, которые реагируют на постоянный поток продуктов жизнедеятельности микроорганизмов из кишечника [8]. В настоящее время признано, что существует тесное взаимодействие между кишечником и печенью, именуемое «осью кишечник–печень». При нарушении кишечного барьера печень подвергается воздействию токсических факторов, поступающих из кишечника. В свою очередь изменение физиологических процессов в печени может стать толчком для развития дисфункции кишечника [9]. Оценивая природу дисбактериоза кишечника, целостность кишечного барьера и механизмы печеночной иммунной реакции, можно прийти к выводу, что особенности микробиоты следует учитывать при лечении хронических заболеваний печени [10].

Неалкогольная жировая болезнь печени

В настоящее время патогенез НАЖБП представляется моделью, обобщающей взаимодействие таких сложных факторов, как инсулинорезистентность (ИР), образование свободных жирных кислот (СЖК), действие адипоцитокинов и микробиоты кишечника, которая участвует в регуляции метаболизма, системного воспаления и ИР. При этом на первый план выдвигается роль иммунной системы в формировании воспалительных процессов при НАЖБП [11, 12]. На рис. 3 представлена модель патогенеза НАЖБП. Первоначально в условиях ИР происходит накопление СЖК в гепатоцитах, которое приводит к стеатозу печени. На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода (ROS) за счет сложных взаимодействий между гепатоцитами, цитокинами, эндотоксинами, макрофагами и микробиотой увеличивается липолиз в жировой ткани. В итоге количество СЖК в цитоплазме гепатоцитов возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов, развивается окислительный стресс с формированием воспалительной реакции.

Изменение состава микробиоты стимулирует секрецию хемокина CCL5,



Примечание. AMPK — аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа; FAS — жирные кислоты; TFAs — трансжирные кислоты; FFA — свободные жирные кислоты; AhR — рецептор ароматических углеводов; IL — интерлейкин; TLR — толл-подобный рецептор; TCDD — тетрахлордibenзодиоксин; TNFR — рецептор фактора некроза опухоли; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; IL-6 — интерлейкин-6; VLDL — липопротеин очень низкой плотности; Chyl — хиломикроны; Fiaf — кишечный фактор; PPARγ — группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции; LPL — липопротеиновая липаза.

Рис. 3. Мультифакторный патогенез НАЖБП. Адаптировано из [11]

что может привести к повышенной проницаемости энтероцитов, и приток микробиологических компонентов. Микробная ДНК и липополисахариды активируют в печени толл-рецепторы TLR4 и 9, что приводит к росту фактора некроза опухоли α (ФНО-α)

и трансформации стеатоза в стеатогепатит и далее в неалкогольный цирроз печени (рис. 4).

Ниже приведем известные метаболические механизмы, которые ассоциируют микробиоту с ожирением и стеатозом печени [14]:

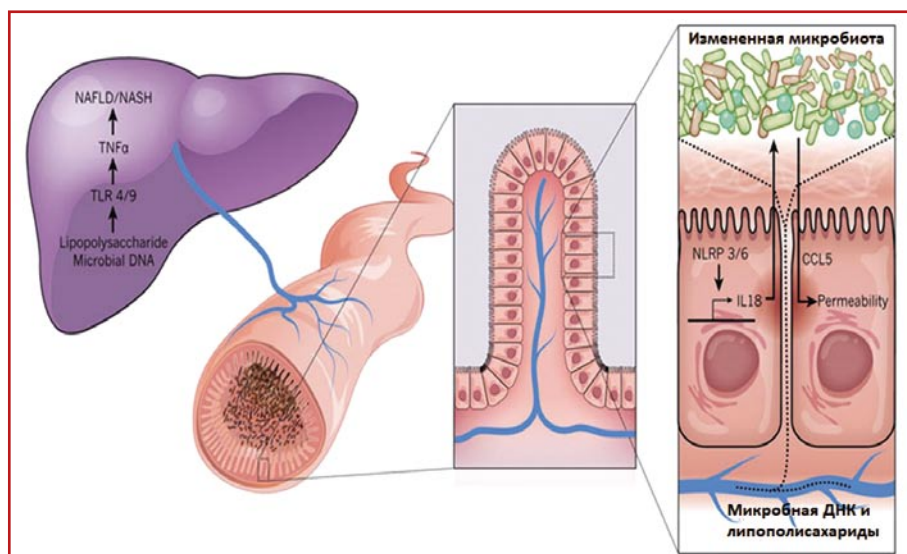


Рис. 4. Функциональная ось «кишечник–печень». Адаптировано из [13]

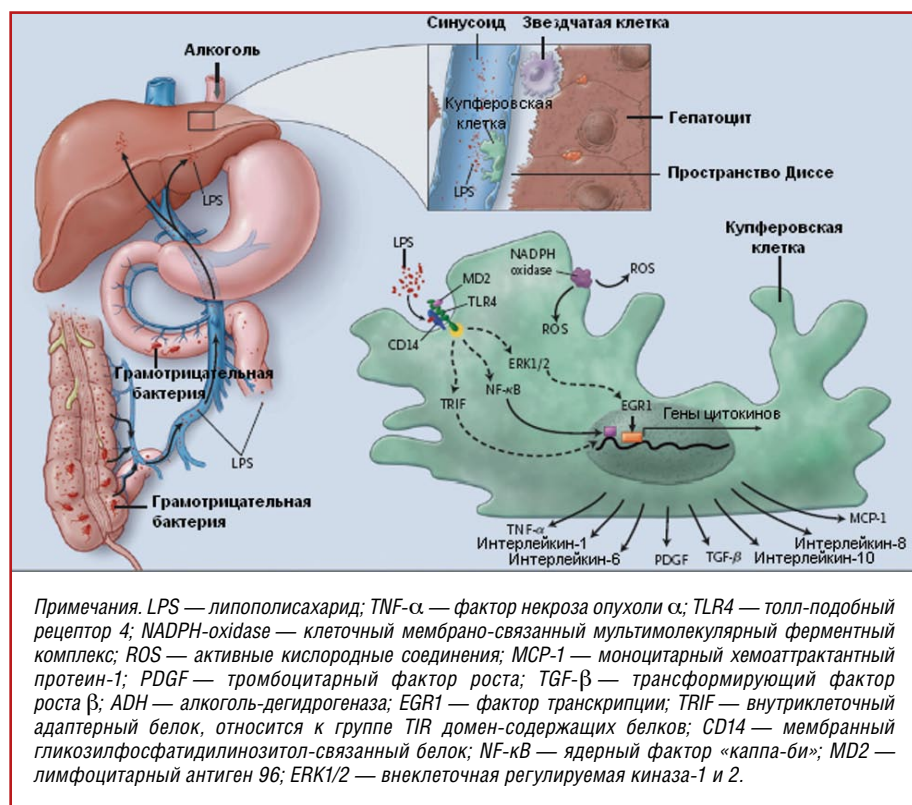


Рис. 5. Механизм повреждения печени. Адаптировано из [20]

1. Бактериальная ферментация полисахаридов, которые не перевариваются в кишечнике, приводит к получению моносахаридов и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Это субстраты колонотоцитов и предшественников холестерина и жирных кислот, которые также участвуют в печеночном глюконеогенезе.
2. КЦЖК связываются со специфическими рецепторами в кишечных эндокринных клетках, увеличивая уровень YY-пептида, который способен снижать аппетит, замедляя транзит пищи в кишечнике и увеличивая при этом поглощение питательных веществ и уровень лептина.
3. Микробная регуляция некоторых генов хозяина, которые способствуют осаждению липидов в адипоцитах.
4. Снижение кишечной экспрессии жирового фактора, вызванного голоданием, что способствует накоплению жирных кислот и увеличению жировой ткани.
5. Увеличение захвата моносахаридов в печени из портальной циркуляции крови с активацией веществ, участвующих в регуляции липогенеза.
6. Васкуляризация, вызванная воспалением и кровотоком слизистой оболочки (стимулируется кишечной микробиотой). При этом увеличи-

вается поглощение питательных веществ.

7. Стимуляция провоспалительного состояния, а также повышенная резистентность к инсулину и сердечно-сосудистый риск, обусловленный механизмами воздействия бактериальных продуктов, особенно липополисахаридов, продуцируемых грамотрицательными бактериями. Этот процесс называется «метаболическая эндотоксемия» [15].

Таким образом, НАЖБП — это многофакторное расстройство, включающее группу заболеваний. Генетические, эпигенетические и экологические факторы взаимодействуют друг с другом во время развития этого заболевания. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является печеночным проявлением метаболического синдрома. Ожирение и резистентность к инсулину часто являются факторами, способствующими развитию НАСГ. Накопление триглицеридов в гепатоцитах является наиболее часто встречающимся фенотипом в НАЖБП [16]. Изменения в микробиоте кишечника считаются ключевым фактором, способствующим НАЖБП, а наличие метаболического синдрома, диабета и заболевания печени у пациентов с НАЖБП оказывает дополнительное влияние

на микробиоту [17]. Поскольку индекс массы тела (ИМТ) может быть основным фактором, определяющим композиционные изменения в микробных сообществах [7, 18], непосредственно оценивали фекальную микробную композицию и ее корреляцию с биохимическими показателями печени у взрослых пациентов с ожирением с НАЖБП. Было обнаружено, что при изучении дисбактериоза кишечника по спектру поражений НАЖБП, включающему 57 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП, значительный фиброз ассоциируется с большими количествами *Bacteroides* spp. и *Ruminococcus* spp. и пониженным уровнем *Prevotella* spp. Наряду с особенностями метаболизма, анализ микробиоты полезен для прогнозирования развития НАЖБП и степени ее тяжести. Например, увеличение *Bacteroides* spp. коррелировано с развитием НАСГ, а обилие *Ruminococcus* spp. связано с фиброзом > F2 [19].

Алкогольная болезнь печени

Поскольку не у всех пациентов, страдающих от приема алкоголя, развивается повреждение печени, то хроническое злоупотребление алкоголем необходимо, но недостаточное условие для формирования дисфункции печени. Результаты исследований показывают, что бактериальные продукты кишечника, такие как эндотоксины, могут опосредованно вызывать воспаление и быть кофакторами для развития поражения печени, связанной с алкоголем [6]. Эндотоксины стимулируют купферовские клетки, вырабатывающие цитокины и свободные радикалы [20]. Вследствие этого усиливается лейкоцитарная инфильтрация и активизируется процесс воспаления печени с возможным формированием гепатита (рис. 5).

Аспекты патофизиологии алкогольного поражения печени

Этанол способствует транслокации липополисахарида (LPS) из просветов тонкой и толстой кишки в портальную вену, откуда он поступает в печень. В здоровой печени находятся кровеносные сосуды (синусоиды), стенки которых содержат эндотелиальные клетки. Клетки Купфера расположены в синусоидах, а клетки Ито (звездчатые клетки) расположены между эндотелиальными клетками и гепатоцитами. В купферовских клетках липопо-

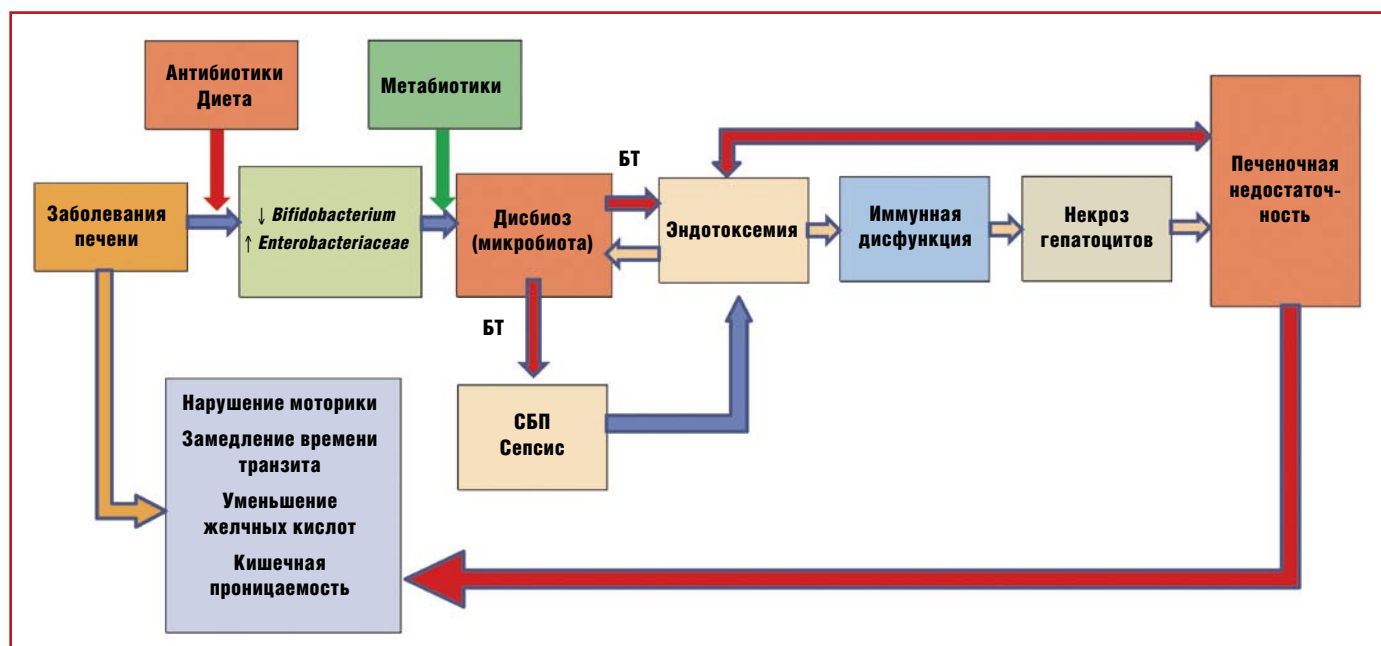


Рис. 6. Схема взаимосвязи кишечной микробиоты и заболеваний печени

лисахарид (LPS) связывается с CD14, который сочетает в себе толл-подобные рецепторы 4 (TLR4) и, в конечном счете, активирует несколько генов цитокинов. NADPH оксидаза выпускает реактивные формы кислорода (ROS), активирующие гены цитокинов в купферовских клетках, которые могут воздействовать на гепатоциты и звездчатые клетки в печени. Цитокины, такие как ФНО- α , обладают паракринным воздействием на гепатоциты и имеют системные эффекты, такие как лихорадка, анорексия и потеря веса. Интерлейкин-8 и моноциты эозинофильных белков 1 (MCP-1) привлекают нейтрофилы и макрофаги.

Аутоиммунные заболевания печени

К аутоиммунным заболеваниям печени относятся первичный склерозирующий холангит (ПСХ), первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и аутоиммунный гепатит. Их доля составляет по меньшей мере 5% от всех хронических заболеваний печени. Предполагается, что микробиота кишечника имеет отношение к патогенезу, особенно потому, что ПСХ ассоциируется с ВЗК и aberrантным отслеживанием лимфоцитов и значительная часть оси «кишка–печень» проходит через сигнальную систему желчных кислот. У пациентов с ПСХ наблюдается отчетливая форма ВЗК, поэтому понимание взаимосвязи между ПСХ и ВЗК имеет важное значение

для выявления патогенеза ПСХ, который до настоящего времени остается в значительной степени неопределенным. Однако вполне вероятно, что у генетически восприимчивых людей кишечные бактерии могут вызвать аномальный или неадекватный иммунный ответ, что в конечном итоге приводит к повреждению печени и фиброзу. В недавнем исследовании было показано, что у пациентов с ПБЦ есть изменения в микробиоте кишечника. Анализ биоптата микробиоты толстой кишки показал, что у пациентов с ПСХ–ВЗК и ВЗК наблюдалось снижение численности *Prevotella* spp. и *Roseburia* spp. (производителя бутиратов) по сравнению с контрольной группой пациентов [21, 22]. У пациентов с ПСХ–ВЗК наблюдалось отсутствие бактериоидов и значительное увеличение количества *Escherichia* spp., *Lachnospiraceae* и *Megasphaera* spp. по сравнению с пациентами, страдающими ВЗК, и пациентами из контрольной группы. Рандомизированные контролируемые исследования по антибактериальной терапии ПСХ показали, что антибактериальная терапия улучшает биохимические маркеры и гистологические показатели активности заболевания по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой [23]. В серии предполагаемых педиатрических случаев показано, что прием ванкомицина перорально нормализует или значительно улучшает функциональные пробы печени [24].

Имеются данные о том, что целостность слизистой оболочки нарушается у пациентов с ПСХ. Это поддерживает традиционную гипотезу о том, что бактериальные компоненты кишечной микробиоты, проникающие в печень и желчную систему, вызывают воспалительную реакцию и повреждение печени [25].

ПБЦ — хроническая холестатическая болезнь печени с неопределенной этиологией. В целом считается, что это аутоиммунное заболевание, вызванное факторами окружающей среды у людей с генетической восприимчивостью. ПБЦ характеризуется активацией иммунных клеток и направленным повреждением холангиоцитов, что приводит к холестазу, который в конечном итоге приводит к фиброгенезу печени и печеночной недостаточности у 26% пациентов в течение 10 лет после постановки диагноза [26]. Отличительной чертой пациентов с ПБЦ является наличие антител к митохондриальным антигенам (АМА) в сыворотке крови. Эти антитела обнаруживаются примерно в 95% образцов крови пациентов с ПБЦ. Взаимодействие АМА с бактериальными компонентами, включая белки *E. coli*, рассматривается как критическое событие в патогенезе ПБЦ [27].

Таким образом, дисбиоз кишечника может приводить к эндотоксемии у пациентов через бактериальную транслокацию (БТ). Эндотоксемия может вызывать иммунную дисфункцию, что приводит к дальнейшему некрозу кле-



Основные свойства метабиотиков и их преимущества		Таблица 2
Свойство метабиотика	Преимущество метабиотика	
Содержит продукты жизнедеятельности бактерии — метаболиты, а не саму живую бактерию	Может применяться с первого дня приема антибиотиков, так как не содержит живых бактерий	
	Отсутствует риск передачи антибиотикорезистентности	
	Сочетается с любыми продуктами (молочными, горячим питьем)	
	Не подвержен воздействию агрессивной среды ЖКТ	
	Не вступает в антагонистические взаимоотношения с собственной микробиотой человека	
	Начинает действовать сразу, так как содержит уже готовые метаболиты	
Не требует специальных условий хранения	Метаболиты обладают большим разнообразием терапевтических эффектов: • ферментной активностью, способствуя полноценному пищеварению; • антибиотикоподобным действием, угнетая патогенные и условно-патогенные микроорганизмы; • иммуномодулирующим действием, повышая иммунозащитные функции организма человека	
	Точная химическая структура, хорошая дозированность, высокая безопасность	
Не требует специальных условий хранения	Не нужен специальный режим хранения (холодильник и температура 2–8 градусов либо не выше 15 градусов)	

ток печени и печеночной недостаточности. На рис. 6 представлена схема взаимосвязи кишечной микробиоты и заболеваний печени. Результаты исследований показывают, что хронические заболевания печени обычно сопровождаются кишечным дисбиозом, который характеризуется увеличением *Enterobacteriaceae* и уменьшением *Bifidobacterium*. Это может привести к бактериальной транслокации, затем к эндотоксемии и даже спонтанному бактериальному перитониту и, наконец, к прогрессированию заболевания печени. Важно отметить, что поддержание нормального микробного сообщества с помощью метабиотиков может значительно улучшить профилактический и лечебный эффект заболевания печени [6, 7].

Коррекция микробиоты при заболеваниях печени

Исходя из возможных нарушений состава микробиоты при функциональных нарушениях ЖКТ, существуют под-

ходы к лечению, направленные на коррекцию дисбиоза либо путем проведения антибактериальной терапии, либо путем назначения пробиотиков, пребиотиков или метабиотиков.

Классификации продуктов, применяемых для восстановления нормальной микрофлоры кишечника

Их можно подразделить на три основные группы: пробиотики, пребиотики (синбиотики) и метабиотики (рис. 7) [28]. К пробиотикам относятся средства, содержащие либо монокультуру микроорганизмов, либо их комбинацию (симбиотики). Пробиотики — это живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения благоприятное действие на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса. В лечебных препаратах — пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах, как правило, используются бифидобактерии, лактобациллы, лакто-

кокки, кишечная палочка, энтерококки, стрептококки, пропионибактерии, грибы-сахаромикеты. Но на сегодняшний день концепция применения пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников.

Пробиотики продемонстрировали свою эффективность в улучшении повреждения печени путем снижения бактериальной транслокации и воспаления печени [29]. Результаты метаанализа показывают, что пробиотики могут уменьшать уровень активности аминотрансфераз печени, общий холестерин, ФНО-α и улучшать инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП [30]. Прием пробиотиков может привести к снижению портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени и асцитом [31].

К пребиотикам следует отнести препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, которые не перевариваются в кишечнике, но способны оказывать позитивное действие на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микробиоты кишечника. Основными представителями этой группы препаратов являются олиго- и полисахариды натурального происхождения (например, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (в частности, инулин), трав (псиллиум); дисахариды искусственного происхождения (лактозула), парааминобензойная кислота, лизцин, кальция пантотенат.

Прежде чем говорить о метабиотиках, стоит отметить, что применение пробиотиков на протяжении более чем 50 лет показало: они являются безопасными и полезными, однако до сих пор не определено оптимальное количество бактерий, необходимое для получения пробиотического эффекта; не существует единого для всех пробиотиков механизма действия. Кроме того, положительный эффект от применения пробиотиков может быть кратковременным, отсутствовать или быть недостаточно определенным. Эти и другие аспекты данной проблемы заставляют исследователей посмотреть на нее под другим углом, а именно прийти к решению вопроса, используя новый класс продуктов — метабиотики [28].

Более точное определение этой группы было сформулировано Б.А. Шендеровым [32]: «Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые

способны оптимизировать специфичные для организма-хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма-хозяина». Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов [33].

Метабиотики имеют известную химическую структуру, четкие мишени приложения, их лучше дозировать, их безопасность лучше контролировать. Метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма. Как класс метабиотики выделены в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (World Gastroenterology Organisation, WGO), в определениях экспертного комитета ФАО и ВОЗ в 2008 г. [33].

В табл. 2 представлены основные свойства метабиотиков и их преимущества [33, 34].

Одним из представителей класса метабиотиков является Бактистатин [33, 35, 36]. В его состав входят активные метаболиты *Bacillus subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая). В состав Бактистатина входят не сами бактерии *Bacillus subtilis*, а содержатся только продукты их жизнедеятельности — активные метаболиты, действующие сразу при попадании в кишечник. Комплексный состав Бактистатина позволяет работать сразу в нескольких направлениях:

- Метаболиты с антибактериальной активностью воздействуют на патогенную и условно-патогенную флору и способствуют укреплению иммунитета.
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические ферменты) способствуют полноценному пищеварению.
- Сорбент цеолит селективно поглощает вредные вещества с низкой молекулярной массой (сероводород, аммиак и т.д.), уменьшая интоксикацию.
- Пребиотический компонент, гидролизат соевой муки, является есте-

ственным источником аминокислот и олигосахаров, обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

Бактистатин — комплекс трех дополняющих друг друга природных компонентов, его действие направлено на восстановление собственной нормальной микрофлоры, которая уникальна у каждого человека.

Показаниями для применения Бактистатина являются: нарушения микробиоценоза различного происхождения: вследствие хронических заболеваний органов ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь, гастриты, хронический панкреатит, гепатиты и др.); после перенесенных острых кишечных инфекций; после и во время (с первого дня!) приема антибиотиков; интоксикации различного генеза (лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях, соли тяжелых металлов, абстинентный синдром и др.); кожные и аллергические заболевания; иммунодефицитные состояния; гиперхолестеринемия; профилактика осложнений после оперативных вмешательств в абдоминальной

БАКТИСТАТИН®

Метабиотик БАКТИСТАТИН®
обогащен метаболитами
полезных бактерий для поддержания
собственной микрофлоры кишечника.

Комплекс дополняющих друг друга
3-х природных компонентов



1.

Метаболиты
Bacillus subtilis

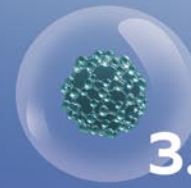
Пробиотический
компонент



2.

Цеолит

Энтеросорбент



3.

Гидролизат
соевой муки

Пребиотический
компонент



СГР № RU.77.99.88.003. E.010166.11.14 от 05.11.2014 г.
АО «НИЖФАРМ», 119017, Москва, ул. Большая Ордынка, 44с4.
* Шендеров Б.А. Метабиотики: новая идея или естественное развитие
пробиотической концепции: Материалы симпозиума
«Современное состояние и перспективы развития концепции
пробиотикотерапии». Москва, 30.09.2013.
* Листок информации для потребителей «БАКТИСТАТИН®» БАД к пище

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.

хирургии, травматологии, гинекологии; пищевые отравления, острые кишечные инфекции, «диарея путешественников» [37].

Кишечная микробиота играет важную роль в благополучии человеческого организма и активно участвует в развитии широкого спектра заболеваний. Благодаря новым методам исследования функций микробиоты, новым моделям взаимодействия организма человека с микробиотой и новым аналитическим и симуляционным подходам будущие достижения помогут прояснить потенциальную роль микробиоты в механизмах развития различных заболеваний. Критические роли микробиоты человека следует исследовать на гораздо более глубоком уровне, а стратегии диагностики и лечения на основе микробиома будут использоваться для будущей персонализированной медицины. Путем лучшего понимания механизмов и вклада микробиоты в болезни печени удастся разработать новые терапевтические средства и методы коррекции микробиоты для лечения или профилактики заболеваний. Кроме того, в некоторых случаях будет возможно использование микробиома для обнаружения заболеваний ЖКТ до проведения традиционной диагностики. Множество доказательств указывает на то, что микробиота кишечника является природным фактором в метаболизме лекарств. Если мы хотим реализовать видение персонализированной революции в области здравоохранения, мы должны изучать, какую роль играет микробиота в патогенезе различных заболеваний. ■

Литература

1. Кожевников А.А. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // *PMЖ*. 2017, 17, с. 1244–1247.
2. Malaguarnera G., Giordano M., Nunnari G., Bertino G., Malaguarnera M. Gut microbiota in alcoholic liver disease: Pathogenetic role and therapeutic perspectives // *World J Gastroenterol*. 2014; Nov 28, 20 (44): 16639–16648.
3. Полуэктова Е.А. и др. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. Т. 24. № 2. С. 85–91.
4. Baohong Wang, Mingfei Yao, Longxian Lv, Zongxin Ling, Lanjuan Li. The Human Microbiota in Health and Disease // *Engineering*. 2017, 3: 71–82.
5. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабитики в коррекции микробиоценологических нарушений кишечника // *Медицинский Совет*. 2015, № 13. С. 94–99.
6. Marchesi J. R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut*. 2016; 65: 330–339.
7. Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006; 444 (7122): 1022–1023.
8. Adams D. H., Eksteen B., Curbishley S. M. Immunology of the gut and liver: a love/hate relationship // *Gut*. 2008; 57: 838–848.
9. De Aguiar Vallim T. Q., Tarling E. J., Edwards P. A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism // *Cell Metab*. 2013; 17: 657–669.
10. Son G., Kremer M., Hines I. N. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology // *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010: 1–13.
11. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 52. P. 1836–1846.
12. Moschen A. R., Kaser S., Tilg H. Non-alcoholic steatohepatitis: a microbiota-driven disease // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2013, Nov. Vol. 24, Iss. 11, p. 537–545.
13. Tremaroli V., Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // *Nature*. 2012, 489: 242–249.
14. Maria do Carmo, Friche Passos I, Joaquim Prado. MORAES-FILHO Intestinal microbiota in digestive diseases // *Arq Gastroenterol*. 2017. V. 54, 3.
15. Ford A. C., Quigley E. M., Lacy B. E., Lembo A. J., Saito Y. A., Schiller L. R. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 1547–1561.
16. Tilg H., Moschen A. R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14 (1): 32–42.
17. Wesolowski S. R., Kasmir K. C., Jonscher K. R., Friedman J. E. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Epub 2016, Oct 26.
18. Wang B., Jiang X., Cao M., Ge J., Bao Q., Tang L. et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Sci Rep*. 2016; 6: 32002.
19. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota // *Hepatology*. 2016; 63 (3): 764–767.
20. Lucey M. R., Mathurin P., Morgan T. R. Alcoholic Hepatitis // *N Engl J Med*. 2009; 360: 2758–2769.
21. Quraishi S. M., Adams D., Pallen M. et al. Probing the microbiota in PSC: the gut adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD and controls // *Hepatology*. 2014; 60: 267 A.
22. Rossen N. G., Fuentes S., Boonstra K. et al. The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II // *J Crohn's Colitis*. 2015; 9: 342–348.
23. Tabibian J. H., Talwalkar J. A., Lindor K. D. Role of the microbiota and antibiotics in primary sclerosing cholangitis // *BioMed Res Int*. 2013; 2013: 389537.
24. Davies Y. K., Cox K. M., Abdullah B. A. et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47: 61–67.
25. Bjornsson E., Cederborg A., Akvist A. et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis // *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 1090–1094.
26. Washington M. K. Autoimmune liver disease: overlap and outliers // *Mod Pathol*. 2007; 20 (Suppl. 1): S15 e30.
27. Bogdanos D. P., Baum H., Grasso A., Okamoto M., Butler P., Ma Y. et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis // *J Hepatol*. 2004; 40: 31 e9.
28. Лазебник Л. Б., Шендеров Б. А., Ардатская М. Д. Круглый стол «Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции» // *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2017, № 2, с. 106–110.
29. Lata J., Jurankova J., Kopacova M. et al. Probiotics in hepatology // *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 2890–2896.
30. Ma Y. Y., Li L., Yu C. H. et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 6911–6918.
31. Rincon D., Vaquero J., Hernando A. et al. Oral probiotic VSL#3 attenuates the circulatory disturbances of patients with cirrhosis and ascites // *Liver Int*. 2014; 34: 1504–1512.
32. Шендеров Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы*. 2014; 5: 72–80.
33. Ардатская М.Д., Столярова Л. Г., Архипова Е. В., Филимонова О. Ю. Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции // *Трудный пациент*. 2017, № 6–7, т. 15, с. 35–39.
34. Шендеров Б. А. Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции // *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013.
35. Aijaz M. Shaikh, Sreeja V. Metabiotics and their Health Benefits // *Intl. J. Food. Ferment*. 2017, June. 6 (1): 11–23.
36. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities // *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2018, 9, 147–189.
37. Ардатская М.Д., Логинов В. А., Минушкин О. Н. Новые возможности диагностики и коррекции микробиоценологических нарушений кишечника // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2013, 2: 51–58.

«Диспепсия неуточненная»: дифференциальный диагноз, тактика ведения пациента на амбулаторном этапе

Е. А. Лялюкова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Н. Дроздов**, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Карева***, доктор медицинских наук, профессор

С. Ю. Сереброва**, доктор медицинских наук, профессор

А. К. Стародубцев**, доктор медицинских наук, профессор

Д. О. Кургузова**

* ФГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

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

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

Резюме. В обзоре представлены современные данные о тактике ведения пациента с синдромом диспепсии на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ключевые слова: синдром диспепсии, алгоритм, тактика ведения пациента, ингибитор протонной помпы, прокинетики.

«Uninvestigated dyspepsia»: differential diagnosis, patient-management strategy at outpatient stage

E. A. Lyalyukova, V. N. Drozdov, E. N. Kareva, S. Yu. Serebrova, A. K. Starodubtsev, D. O. Kurguzova

Abstract. The current data about patient management strategy of dyspepsia syndrome at outpatient stage are reported in the review.

Keywords: dyspepsia syndrome, algorithm, patient-management strategy, proton pump inhibitor, prokinetic.

Синдром диспепсии — один из наиболее распространенных гастроэнтерологических синдромов, до 95% болезней органов пищеварения сопровождаются его развитием. Синдром диспепсии включает один или несколько симптомов в различных сочетаниях: боли или чувство жжения в эпигастрии; чувство переполнения в эпигастрии после еды; раннее насыщение; возможны тошнота, отрыжка [1]. Распространенность в популяциях симптомов диспепсии колеблется от 7% до 41% [2–4]. Эти данные относятся к больным с так называемой «диспепсией неуточненной» (uninvestigated dyspepsia), включающей как органическую (вторичную) диспепсию, так и функциональную. Установить форму диспепсии и распознать причину на амбулаторном приеме — непростая клиническая задача, которую усложняют ограниченность времени первичного приема и широкий круг заболеваний, среди которых должен проводиться дифференциальный диагноз.

Классификационные подходы

Если пациенту не проводили эндоскопического исследования, следует выставить диагноз «диспепсия неуточненная» [1, 5].

«Вторичная диспепсия» диагностируется у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями [6].

Диагноз «диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*» устанавливается у пациентов, у которых симптомы диспепсии выявлены на фоне инфекции *H. pylori* и эффективно купируются эрадикационной терапией [6].

В случае сохранения диспепсических симптомов после проведенной эрадикации *H. pylori* есть основание для постановки диагноза «функциональная диспепсия» [6]. Диагноз «функциональная диспепсия» является диагнозом исключения вторичной диспепсии и диспепсии, ассоциированной с *H. pylori*, и может быть установлен только после обследования больного и при соответствии выявленных признаков IV Римским критериям [1, 5].

Алгоритм диагностического поиска

Начальным этапом диагностического поиска при первом контакте с пациентом является активное выявление или

¹ Контактная информация: Lyalyukova@rambler.ru

исключение у него «тревожных признаков». «Тревожные признаки» — симптомы, позволяющие врачу заподозрить наличие у пациента серьезного органического заболевания [7].

К «тревожным признакам» относят диспепсию постоянного или прогрессирующего характера; симптомы, впервые возникшие в возрасте после 45 лет, короткий (менее 6 месяцев) анамнез заболевания; дисфагию или одиофагию; повторную рвоту; рвоту с кровью; мелену, гематоксиз; лихорадку; необъяснимое снижение массы тела (более 5% за период от 6 до 12 месяцев); ночные симптомы, вызывающие пробуждение; семейный анамнез по онкологическим заболеваниям; изменения, выявленные при непосредственном обследовании больного или при рутинных исследованиях [8–10]. Рутинные исследования включают общеклинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови на билирубин, холестерин, глюкозу, аминотрансферазы, щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу, амилазу, липазу, общий белок, С-реактивный белок, креатинин; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; кал на скрытую кровь; электрокардиографию; рентгенологическое исследование органов грудной клетки; гинекологический осмотр [8–10]. Наличие «тревожных признаков» должно расцениваться врачом как показание для проведения неотложной эндоскопии. Такие пациенты нуждаются в осмотре хирурга, консультации других специалистов, в незамедлительном полном клиническом обследовании (включая компьютерную томографию, колоноскопию и др.) и госпитализации.

Диспепсия и другие тревожные признаки могут быть связаны с раком верхних отделов пищеварительного тракта, в частности пищевода и желудка [11].

Персистенция симптомов диспепсии относится к тревожным признакам, поэтому важна их динамическая оценка с учетом ответа на проводимую терапию. Как правило, наличие тревожных признаков при злокачественных новообразованиях встречается при более выраженных (клинически и гистологически) стадиях заболевания.

Учитывая неблагоприятную ситуацию по раку желудка, проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) показано всем пациентам с синдромом диспепсии [12]. На основании характера жалоб, возраста, данных анамнеза, результатов физикального и общеклинических методов исследования врачу необходимо исключить «вторичную диспепсию». Вторичная диспепсия диагностируется у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями. У пациентов с впервые возникшей диспепсией в возрасте старше 45 лет ее функциональный характер маловероятен. Причинами органической (вторичной) диспепсии чаще всего являются:

- язва желудка и двенадцатиперстной кишки;
- заболевания желчевыводящих путей;
- хронический панкреатит;
- злокачественные опухоли желудка, поджелудочной железы, толстой кишки;
- лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, теофиллин, препараты наперстянки, железа и др.);
- алкоголь;
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипер- или гипотиреоз, гиперпаратиреоз);
- заболевания соединительной ткани;
- электролитные нарушения;
- другая органическая патология.

Следует также помнить, что симптомы заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдаются в 2 раза чаще среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наличие атеросклероза, лабораторные признаки дислипидемии повышают риск возникновения симптомов болезней верхних отделов ЖКТ. При курации пациентов старших возрастных групп следует учитывать, что диспепсия может быть продромальными проявлениями острого коронарного синдрома или начальными проявлениями мезентериальной недостаточности [13].

Соотношение диагнозов «диспепсия» и «хронический гастрит»

До недавнего времени полагали, что хронический гастрит не является причиной возникновения диспепсических симптомов, однако в последние годы эта точка зрения претерпела существенные изменения. В соответствии с положениями так называемого Киотского консенсуса (2014 г.) у части больных с синдромом диспепсии имеющиеся клинические симптомы могут быть обусловлены хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, если после эрадикации отмечается их стойкое исчезновение. В таких случаях рекомендовано ставить диагноз «диспепсия, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*» [6]. Такая же рекомендация дана и в последнем согласительном совещании «Маастрихт V», которое к истинной функциональной диспепсии относит только те диспепсические симптомы, которые сохраняются, несмотря на успешно проведенную эрадикацию [14].

Диагноз «хронический гастрит» был и остается наиболее распространенным в клинической практике. Длительное время термин «гастрит» ошибочно был использован в качестве замены для клинического диагноза «функциональная диспепсия» [15].

С одной стороны, хронический гастрит может не иметь клинического эквивалента и протекать бессимптомно. Но у части пациентов инфекция *H. pylori* может быть причиной развития симптомов с явлениями диспепсии. Во-первых, острая ятрогенная или самостоятельная инфекция *H. pylori* может индуцировать острые симптомы диспепсии. Несмотря на то, что персистирующая колонизация практически всегда приводит к развитию хронического гастрита, у большинства лиц тяжелые диспепсические явления возникают периодически.

H. pylori-индуцированный гастрит приводит к хроническому активному гастриту разной степени тяжести практически у всех инфицированных лиц. Однако выраженность структурных повреждений слизистой оболочки существенно варьирует в зависимости от индивидуума, соответственно, ассоциированные физиологические изменения также различаются.

Диагноз диспепсии, связанной с *H. pylori*, выставляется пациентам, у которых симптомы эффективно купируются эрадикацией инфекции [6].

В настоящее время критерии, позволяющие с высокой степенью надежности прогнозировать, ответит ли пациент с симптомами диспепсии на эрадикационную терапию, отсутствуют.

Расчетное количество пролеченных больных на одного излеченного составляет, по данным литературы, — восемь человек [14].

С современных позиций диагноз «хронический гастрит» должен отражать не только наличие инфекции *H. pylori* (для определения варианта *H. pylori*-ассоциированной диспеп-

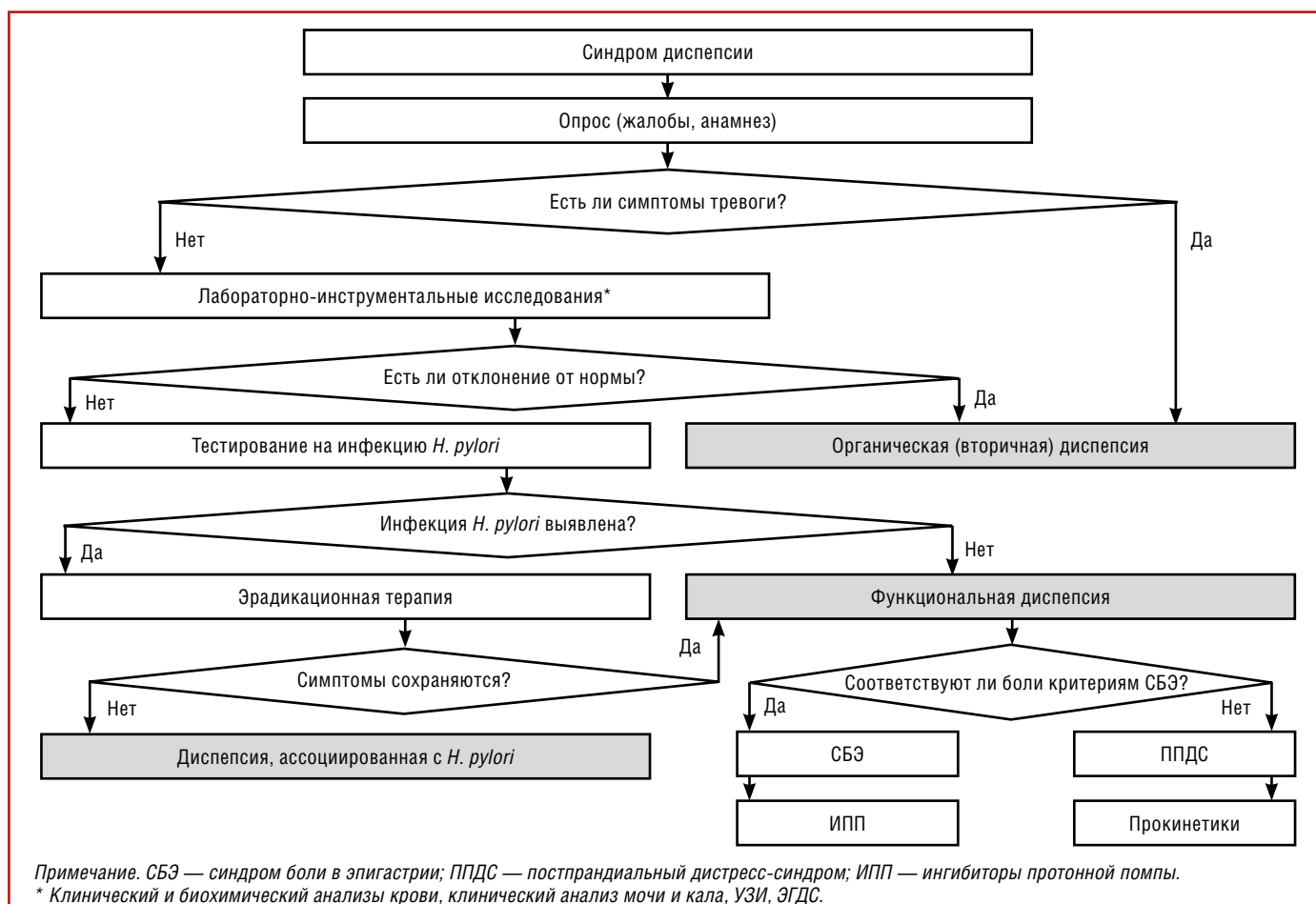


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией [8]

сии), но и формироваться с учетом как эндоскопических, так и морфологических признаков. Топография хронического гастрита находит отражение в клинических особенностях и тесно взаимосвязана с этиологическим фактором. Хронический антральный *H. pylori*-ассоциированный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, при этом повышается риск дуоденальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией слизистой оболочки наблюдается низкая секреция кислоты и повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка [16, 17].

Гастрит — это морфологический диагноз, который обязательно должен отражать выраженность и распространенность воспаления и атрофии. Тяжесть и распространенность атрофического гастрита и кишечной метаплазии используют в качестве индикаторов повышенного риска развития рака желудка. Тяжелый *H. pylori*-ассоциированный гастрит тела желудка связан с повышенным риском рака желудка. Это обосновывает необходимость использования методов стратификации риска. Взятие биоптатов из разных отделов желудка может быть использовано для получения наиболее важной информации с целью классификации рисков [18–20]. Оценка биоптатов слизистой оболочки по системе OLGA и OLGIM необходима для стратификации риска развития рака желудка. Риск возникновения рака желудка коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофического гастрита. Более высокий риск развития рака желудка у пациентов на стадии III или IV по системе OLGA или OLGIM [18–20].

Точная оценка характера гастрита требует взятия биоптатов как из антрального отдела, так и из тела желудка, при этом, помимо стандартных 5 точек (антральный и фундальный отдел по малой и большой кривизне, угол желудка), необходимо взятие биопсии из всех эндоскопически измененных участков слизистой оболочки [18–20].

К сожалению, повседневная практика гастробиопсии, а также морфологического исследования гастробиоптатов в 95,97% диагностических случаев не соответствует требованиям Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA-system [21].

Подходы к терапии

В соответствии с рекомендациями Киотского консенсуса [6], положениями IV Римского консенсуса [5], согласительного совещания «Маастрихт V» [14], Рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [8, 22], эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с функциональной диспепсией больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*.

Антисекреторная терапия

У пациентов в возрасте до 45 лет при исключении «тревожных признаков» терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) считается целесообразной. Антисекреторная терапия может облегчить симптомы диспепсии. Ингибиторы протонной

помпы рассматриваются как эффективные средства лечения диспепсии на основании результатов нескольких контролируемых исследований с 10–15% терапевтическим преимуществом по сравнению с плацебо [1, 5]. Это также было проиллюстрировано в метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований, которые включают 2709 пациентов с диспепсией, которые получали терапию ИПП, в сравнении с терапией плацебо или антацидами [23]. Симптомы диспепсии присутствовали значительно в меньшей пропорции в группах ИПП по сравнению с контрольными (50% против 73%).

У пациентов с стойкими симптомами после эрадикации *H. pylori* предлагается антисекреторная терапия ИПП в течение четырех-восьми недель [23].

ИПП малоэффективны для борьбы с симптомами постпрандиального дистресс-синдрома (тяжесть, переполнение в эпигастрии после еды) [23]. На этом фоне прокинетики оказывают значимое положительное влияние на перистальтику по сравнению с плацебо, с относительным снижением риска на 33% и числом пролеченных больных на одного излеченного, равным шести [1, 5].

При исключении «тревожных признаков» у пациента в возрасте до 45 лет эффективной является терапия ингибиторами протонной помпы (омепразол или рабепразол 20 мг/сут), прокинетики. Оправдано применение фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг/сут (Омез® ДСР). Данная комбинация в одной лекарственной форме решила сразу несколько проблем: повысила комплаентность пациентов, эффективность и безопасность терапии. Включение прокинетики домперидона с постепенным высвобождением позволяет принимать препарат один раз в день вместо трехразового приема. Безопасность определяется тем, что отсутствуют пиковые значения концентраций домперидона, неизбежные при использовании обычных лекарственных форм, что снижает вероятность проявления нежелательных дозозависимых явлений. Концентрация домперидона в плазме крови на фоне применения фиксированной комбинации омепразола 20 мг с домперидоном модифицированного высвобождения 30 мг не выходит за пределы таковой при приеме однократной дозы домперидона 10 мг, что позволяет назначать препарат как короткими, так и длительными курсами [24].

Лечение вторичной диспепсии при каждой нозологической форме определяется соответствующими стандартами.

Оценка стойких симптомов

Несмотря на терапию, некоторые пациенты продолжают испытывать симптомы диспепсии. Пациенты с продолжающимися симптомами диспепсии относятся к следующим категориям: пациенты с альтернативным диагнозом, пациенты с персистирующей инфекцией *H. pylori* и пациенты с функциональной диспепсией [25].

Пациенты с сохраняющимися симптомами диспепсии требуют особого внимания с анализом текущих симптомов, степени их улучшения или ухудшения на фоне медикаментозного лечения. В случае отсутствия эффекта от терапии в стандартные сроки или при прогрессировании диспепсии выставленный ранее диагноз должен быть пересмотрен, пациенту необходимо провести уточняющие диагностические исследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, колоноскопия и др.), следует привлечь для консультации других специалистов.

Диагноз «функциональная диспепсия» может быть выставлен при наличии соответствующих диагностических

критериев (Римские критерии IV, 2016) лицам с симптомами диспепсии, регистрируемыми в течение трех месяцев с их началом по крайней мере за шесть месяцев до постановки диагноза при отсутствии признаков органической патологии, которая могла бы вызвать появление симптомов [1, 5].

Заключение

Синдром диспепсии — один из наиболее распространенных гастроэнтерологических синдромов, который встречается при широком спектре заболеваний.

Диспепсия может быть органической (вторичной) или функциональной. Вторичная диспепсия диагностируется у пациентов с органическими, системными или метаболическими заболеваниями.

Диагноз диспепсии, связанной с *H. pylori*, выставляется подгруппе пациентов, у которых симптомы эффективно купируются эрадикацией инфекции.

Хронический гастрит, вызванный инфекцией *H. pylori*, следует рассматривать как показание к проведению эрадикационной терапии, так как это является эффективной мерой профилактики ассоциированных с *H. pylori* заболеваний.

При первичном обращении пациента на этапе обследования целесообразно использовать термин «диспепсия неуточненная».

Активный поиск «тревожных признаков» является обязательным на амбулаторном этапе диагностики. Симптомы тревоги свидетельствуют, как правило, о наличии у пациента органической патологии ЖКТ или других органов и систем, что требует дополнительного обследования и консультации специалистов.

Проведение ЭГДС показано всем пациентам с синдромом диспепсии независимо от «тревожных признаков», наличие которых определяет лишь срочность эндоскопического исследования.

Диагноз хронического гастрита является морфологическим. Оба заболевания (гастрит и диспепсия) не противостоят друг другу и могут сочетаться у одного и того же больного.

Диагноз хронического гастрита требует взятия биоптатов из 5 стандартных точек, биопсию необходимо брать также из всех визуально измененных участков слизистой оболочки. Гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки по системе OLGA и OLGIM необходима для стратификации риска развития рака желудка, который коррелирует с тяжестью и распространенностью атрофического гастрита.

Реализация современных международных и российских рекомендаций в клинической практике позволит избежать ошибок при постановке диагноза, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. ■

Литература

1. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV — Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. 2016; 150: 1257–1261.
2. Hunt R., Quigley E., Abbas Z., Eliakim A., Emmanuel A., Goh K. L. et al. Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013 // *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48 (7): 567–578.
3. Tack J., Talley N. J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–1479.
4. McQuaid K. R. Dyspepsia/Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Ed.: M. Feldman et al. 7 th ed. Philadelphia—London—Toronto—

- Montreal-Sydney-Tokyo; 2002. P. 102–118.
5. Stanghellini V., Chan F. K., Hasler W. L., Malagelada J. R., Suzuki H., Tack J., Talley N. J. Gastrointestinal Disorders // Gastroenterology. 2016, May; 150 (6): 1380–1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
 6. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015; 64: 1353–1367.
 7. Thomson C. S., Forman D. Cancer survival in England and the influence of early diagnosis: what can we learn from recent EUROCARE results? // Br J Cancer. 2009; 101 (Suppl 2): S102–109.
 8. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шентулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // РЖГГК. 2017. № 27 (1). С. 50–61.
 9. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью // РЖГГК. 2015; 25 (4): 71–80.
 10. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Осипенко М. Ф. и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // РЖГГК. 2015; 25 (3): 104–106.
 11. Stapley S., Peters T. J., Neal R. D., Rose P. W., Walter F. M., Hamilton W. The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records // Br J Cancer. 2013, Jan 15; 108 (1): 25–31.
 12. Приказ МЗ РФ № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией» (<http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2355>, дата обращения 09.04.2018).
 13. Robson J., Ayerbe L., Mathur R., Addo J., Wragg A. Clinical value of chest pain presentation and prodromes on the assessment of cardiovascular disease: a cohort study // Published online 2015 Apr. BMJ Open. 2015; 5 (4): e007251.
 14. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. A. et al. Management of H. pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2016, Oct 5. DOI: org/10.1136/gutjnl-2016-312288.
 15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). М., 1995. Т. 1, с. 579–580.
 16. Ahmed N., Sechi L. A. Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2005. 4. P. 1.
 17. Бордин Д. С., Машарова А. А., Хомерики С. Г. Хронический гастрит: современный взгляд на старую проблему // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012, № 5, с. 99–106.
 18. Ruge M., Genta R. M. Staging and grading of chronic gastritis // Human Pathol. 2005. 36. P. 228–233.
 19. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. // Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40 (8). P. 650–658.
 20. Арун Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Новая классификация хронического гастрита. М., 2009. 14 с.
 21. Шиманская А. Г. Морфологические методы и экспертный подход при верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике атрофического гастрита // Молодой ученый. 2012. № 4. С. 496–505. URL <https://moluch.ru/archive/39/4690/> (дата обращения: 25.07.2018).
 22. Ивашкин В. Т., Маев Ю. А. и соавт. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых // РЖГГК. 2018; 28 (1).
 23. Moayyedi P. M., Lacy B. E., Andrews C. N. et al. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia // Am J Gastroenterol. 2017; 112: 988.
 24. Карева Е. Н., Сереброва С. Ю. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка — проблемы, пути решения, достижения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017, № 7.
 25. Longstreth G. F., Lacy B. E., Talley N. J., Grover S. Approach to the adult with dyspepsia. AGAF All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Jun 2018. This topic last updated: Nov 01, 2017.

ОМЕЗ® ДСР

омепразол (ОМЕЗ) 20 мг +
домперидон модифицированного высвобождения (ДСР) 30 мг¹



ОМЕЗ
контролирует
секрецию
соляной
кислоты¹

ДСР
усиливает
моторику
желудка¹



- 2 надежных препарата в 1 капсуле²
- Хорошая переносимость^{2,3}
- Прием 1 раз в сутки¹

**Омез® ДСР — уникальная комбинация*
для лечения симптомов диспепсии^{1,2}**

* Единственная фиксированная комбинация домперидона 30 мг + омепразола 20 мг, включенная в Государственный Реестр лекарственных средств РФ на 14.03.2017.

1 Инструкция по медицинскому применению препарата модифицированного высвобождения Омез ДСР РУ ЛП-003998, дата регистрации 06.12.2016. (grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 23.05.2017).

2 Marakhouki KY, Karaseva GA, Ulasovich DN, Marakhouki Y Kh. Omeprazole-Domperidone Fixed Dose Combination vs Omeprazole Monotherapy: A Phase 4, Open-Label, Comparative, Parallel Randomized Controlled Study in Mild to Moderate Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical Medicine Insights: Gastroenterology. 2017;10:1–8. DOI: 10.1177/1179552217709456.

3 Biewenga J. et al. Absence of QTc Prolongation with Domperidone: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Positive-Controlled Thorough QT/QTc Study in Healthy Volunteers. Clinical Pharmacology in Drug Development 2015, 4(1) 41–48.



Dr.Reddy's

Вниманию работников
здравоохранения

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»:
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1
Телефон: +7 495 783 29 01.
Website: www.drreddys.ru. E-mail: inforus@drreddys.com

Вниманию медицинских работников. Для использования на медицинских конференциях. Реклама.

Клиническое течение воспалительных заболеваний кишечника у пациентов Томского региона

И. А. Койнова¹

Е. В. Белобородова, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Бурковская, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. Исследованы и проанализированы особенности клинического течения язвенного колита и болезни Крона в Томском регионе, с акцентом на факторы прогнозирования тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, Томск.

Clinical course of inflammatory bowel diseases in patients of the Tomsk region

I. A. Koinova, E. V. Beloborodova, V. A. Burkovskaya

Abstract. We have been studied and analyzed the features of the clinical course of ulcerative colitis and Crohn's disease in the Tomsk region, with an emphasis on the forecasting factors of severe clinical course.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, Tomsk.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), остаются одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, так как по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения. В настоящее время отмечается патоморфоз течения воспалительных заболеваний кишечника с вариативной симптоматикой и частыми рецидивами. Зачастую клинические проявления заболевания не соответствуют тяжести воспалительного процесса в кишечнике, продолжается увеличение числа больных, резистентных к базисной терапии, осложненного течения болезни [1, 2]. При этом не вызывает сомнения, что тяжесть течения ВЗК во многом зависит от генетики человека, которая доказанно играет ведущую роль в реализации иммунных заболеваний, в том числе с участием внешнесредовых (радиационный фон, климат, особенности питания и пр.) факторов. В связи с этим представляется актуальным продолжать изучение симптомов и особенностей клинического течения ВЗК в различных регионах для объективизации вариантов течения заболеваний кишечника с целью подбора эффективной терапии. По данным ряда исследований распространен-

ность ВЗК в России в среднем колеблется от 3,7 до 20,4 нового случая на 100 тысяч населения [3–5]. По данным Минздрава РФ рост заболеваемости язвенным колитом с 2012 по 2015 гг. составил 31,7%, а болезни Крона — 20,4%. Клинические работы, описывающие варианты течения ВЗК в России, единичны. В части из них подчеркивается преобладание тяжелых, осложненных форм заболевания, высокий уровень летальности [6]. По данным других авторов на первый план выступают малосимптомные формы заболевания, с медленно прогрессирующим течением, в ряде случаев с преобладанием внекишечных проявлений [7]. В настоящее время нередко наблюдается сложность в дифференциальном диагнозе язвенного колита и болезни Крона за счет неспецифической клинко-эндоскопической картины, что также делает актуальным изучение и описание данных заболеваний на современном этапе. Регулярно советы экспертов по ВЗК различных регионов мира активно пересматривают подходы к диагностике и ведению пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, учитывая патоморфоз течения данных болезней. Целью нашего исследования являлось изучение особенностей клинического течения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов г. Томска и Томской области.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 124 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника

ка: болезнью Крона и язвенным колитом в возрасте от 18 до 60 лет, обратившихся в лечебные учреждения г. Томска, имеющих подтвержденный диагноз по данным колоноскопии с морфологическим исследованием кишечных биоптатов и на основании принятых диагностических критериев [3, 7]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: несогласие или отказ пациента от исследования, возраст менее 18 или более 60 лет, существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, алкогольная или наркотическая зависимость; наличие тяжелых декомпенсированных соматических заболеваний, в т.ч. онкологических; беременность или лактация во время проведения исследования.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Statistica 10, данные представлены в виде среднеарифметических значений с указанием стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для парного сравнения использовались критерии достоверности Стьюдента и Манна-Уитни. Корреляционный анализ проведен с использованием ранговых корреляций Спирмена, для сравнения групп использован коэффициент корреляции Пирсона. Статистическая значимость была принята при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены: 61 пациент, страдающий язвенным

¹ Контактная информация:
i.a.tarasova@mail.ru



колитом: 26 (42,6%) мужского пола и 35 (57,4%) женского, и 63 пациента с болезнью Крона, из которых 31 человек (49,1%) женского пола и 32 мужского (50,9%). Средний возраст пациентов с ЯК составил $41,47 \pm 1,65$ года, при БК $36,23 \pm 1,8$ года ($p < 0,01$). Анализ показал отсутствие значимых гендерных различий в структуре больных язвенным колитом и болезнью Крона.

Средний возраст дебюта заболевания в группе пациентов с ЯК составил $36,08 \pm 1,66$ года и только у 3 (4,9%) исследуемых дебют приходился на возраст до 16 лет, большинство же — 35 человек (57,3%) имели дебют заболевания в возрасте от 16 до 40, и 23 (37,8%) пациента — в возрасте после 40 лет. Классификация в зависимости от возраста манифеста имеет прогностическое значение при язвенном колите [6]. В нашей

работе не было установлено достоверных корреляций при анализе тяжести течения ЯК в зависимости от возраста начала заболевания, хотя, по данным ряда авторов, у молодых пациентов с ЯК, как правило, имеет место более агрессивное течение с показаниями для назначения биологической терапии, при диагностике после 40 лет болезнь протекает мягче, с меньшей потребностью в оперативном вмешательстве.

В группе пациентов с болезнью Крона средний возраст дебюта составил $29,56 \pm 1,56$ года ($p < 0,0001$): у 12 человек (19,1%) дебют приходился на возраст менее 16 лет, основная часть пациентов — 38 (60,4%) имели дебют в зрелом возрасте и только 13 (20,5%) после 40 лет (рис. 1). Таким образом, у большинства пациентов с БК возраст дебюта приходится на период 20–40 лет,

при ЯК — 26–47 лет, что сопоставимо с данными, полученными при популяционных исследованиях других регионов России [6, 10]. Выявлено, что в Томском регионе высока доля раннего дебюта БК — практически у каждого пятого от всей изученной выборки, что в дальнейшем может быть ассоциировано с тяжелым течением заболевания, сложностями в подборе терапии [11, 12].

Исследование клинических вариантов течения язвенного колита и болезни Крона

При изучении пациентов с ЯК было установлено, что острое, впервые возникшее течение имели 9 (14,7%) пациентов, при этом у большинства — 40 (65,6%) имело место хроническое рецидивирующее течение, для которого характерны периоды обострения реже 2 раз в год, и каждый пятый пациент (19,7%) имел непрерывно-рецидивирующее течение, которое отличается отсутствием периодов ремиссии более 3 месяцев. Впервые возникшая болезнь Крона была диагностирована у 14 (22,3%) пациентов, 22 (35%), т. е. каждый третий, имели непрерывно-рецидивирующее течение, у остальных — 27 (42,9%) больных наблюдалось хроническое рецидивирующее течение с редкими атаками. Т. е. тяжелое течение болезни Крона имеет место у 1/3 пациентов, проживающих в Томском регионе, и у каждого пятого с ЯК, при этом стаж течения ВЗК прак-

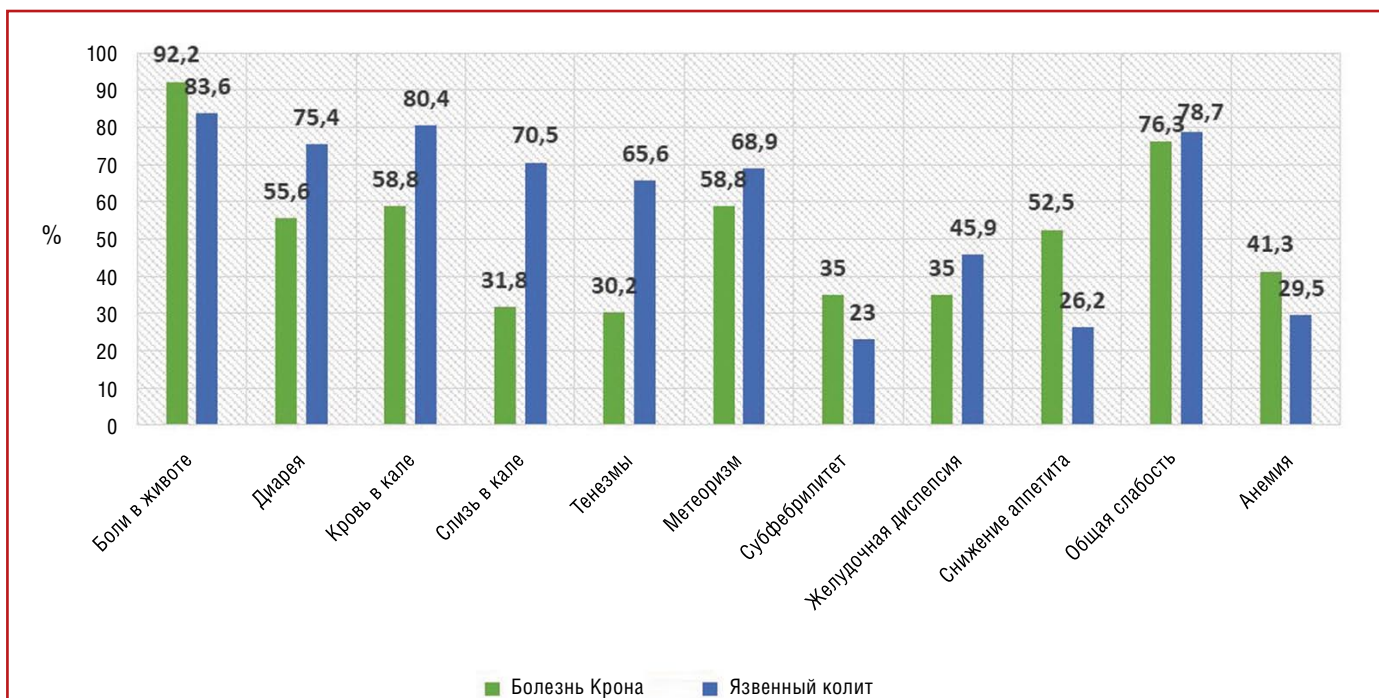


Рис. 2. Симптомы текущего обострения заболевания

Таблица

Распределение пациентов по тяжести текущего обострения

Нозологическая форма	Количество пациентов, человек (%)			
	Ремиссия	Легкая атака	Среднетяжелая атака	Тяжелая атака
ЯК	2 (3,3)	21 (34,4)	28 (45,9)	10 (16,4)
БК	7 (11,1)	21 (33,4)	30 (47,7)	5 (7,8)
Всего	9 (7,3)	42 (33,9)	58 (46,7)	15 (12,1)

тически у половины больных изученной выборки был менее 2 лет.

В среднем по группе стаж ЯК составил $5,22 \pm 0,75$ года. У 25 (41%) больных стаж был от 0 до 2 лет, у 25 (48,5%) — от 2 до 10 лет, и стаж более 10 лет — у 11 (18,5%) пациентов. При анализе течения язвенного колита в зависимости от длительности заболевания было установлено, что длительный стаж ассоциировался с наличием внекишечных проявлений и группы инвалидности ($r = 0,3458$). Средний стаж в группе БК составил $6,15 \pm 0,84$ года, при этом 30 человек (47,6%) имели стаж до 2 лет, 17 (27%) от 2 до 10 лет и 16 (25,4%) более 10 лет. При БК стаж напрямую коррелировал с распространенностью поражения воспалительного процесса в кишечнике ($r = 0,3066$), наличием осложнений в виде стриктур и свищей ($r = 0,4302$) и проведением оперативного вмешательства в связи с основным заболеванием ($r = 0,3436$).

При анализе пациентов с ВЗК, проживающих в Томске и Томской области, было установлено, что гормональную зависимость имеют только 3 (4,92%) пациентов с ЯК и 10 (15,73%) с БК, при этом была выявлена значимая корреляция между наличием гормональной зависимости и нарушением комплаенса ($r = 0,3993$).

При анализе клинической картины ВЗК на основании жалоб пациентов было установлено, что при ЯК среди симптомов обострения преобладали боли в животе — 51 (83,6%), которые сопровождались учащением стула у 46 (75,4%) пациентов, с примесью крови — у 49 (80,4%), слизи — у 43 (70,5%); тенезмы и метеоризм отметили также большинство пациентов — 40 (65,6%) и 42 (68,9%) соответственно. Общая слабость различной степени выраженности была у подавляющего большинства пациентов — 48 (78,7%), симптомы желудочной диспепсии отметили половина больных — 28 человек (45,9%). При объективном обследовании повышение температуры выше 37 градусов было выявлено у каждого четвертого — 14 (23%) пациента с ЯК. 18 (29,5%) пациентов имели гипохромную анемию: 9 человек (14,8%) легкой степени, 7 (11,5%) — средней, 2 (3,3%) — тяжелой. 5 (8,2%) человек с ЯК имели в течение

заболевания анальную трещину, у одного пациента имела место белковая недостаточность. Таким образом, в Томском регионе у подавляющего большинства пациентов (3/4) с ЯК имеет место абдоминальный болевой синдром, сопровождающийся диареей с примесями крови и слизи, в то время как по данным ряда исследований боль в животе при ЯК имеет место лишь в половине случаев обострения заболевания [8].

При БК в клинической картине заболевания у подавляющего большинства пациентов — 58 человек (92,2%) на первое место также выступал абдоминальный болевой синдром различной интенсивности и локализации, а также общая слабость — 48 (76,3%), половина пациентов отмечали наличие диареи — 55,6%, метеоризма — 37 (58,8%), крови в стуле 37 (58,8%), при этом стул со слизью и тенезмы были только у 1/3 пациентов: 20 (31,8%) и 19 (30,2%) соответственно. У каждого четвертого пациента с БК имела место желудочная диспепсия — 17 (27%), в трети случаев — 22 (35%) имела место лихорадка (повышение температуры). Анемия регистрировалась у 26 (41,3%) больных: у 17 (27%) — легкой степени, у 7 (11,1%) — средней и у 2 (3,2%) — тяжелой степени тяжести. Белковая недостаточность имела место у 3 (4,8%) пациентов. Таким образом, клиническая картина обострения болезни Крона у пациентов г. Томска сегодня характеризуется преобладанием болей в животе различной локализации и интенсивности, при этом в отличие от язвенного колита диарея с патологическими примесями имеет место только у половины больных. Обобщенные данные по основным кишечным симптомам при обострении ВЗК представлены на рис. 2.

По результатам работы внекишечные проявления были выявлены у каждого пятого пациента ($n = 13$) с язвенным колитом в виде артралгий, и это было практически единственным внекишечным проявлением при данной болезни. При БК также каждый пятый пациент имел внекишечное проявление болезни — у 12 человек (19%), при этом их спектр был более широк: поражение суставов по типу артралгий испытывали

11 человек (17,5%), афтозный стоматит наблюдался у 4 пациентов (6,4%), кожные проявления в виде узловой эритемы у 3 пациентов (4,8%).

При определении степени тяжести атаки при язвенном колите использовался индекс Мейо. В результате средний балл по группе составил $5,8 \pm 0,28$, что практически соответствует среднетяжелой атаке, которая регистрируется от 6 баллов и более ($p < 0,05$), и именно обострение средней степени тяжести было зарегистрировано у половины больных (табл.). Для оценки активности обострения БК применялся индекс Беста (CDAI). Средний балл по группе составил $287 \pm 15,41$, что также приближается к средней степени тяжести атаки: у большинства по группе также имело место обострение средней степени тяжести. Таким образом, половина пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, проживающих в Томске и Томской области, имеют среднетяжелое течение заболевания, тяжелая атака отмечается у каждого пятого пациента с ЯК и каждого десятого при БК (табл.). К сожалению, пока не представляется возможным сопоставить данные по течению ВЗК в Томске и Томской области с другими регионами России ввиду недостаточного объема исследований по данной теме.

Протяженность поражения кишечника является важным параметром оценки тяжести течения ВЗК и выбора тактики лечения. При проведении исследования было установлено, что в группе ЯК всего у 8 (13,1%) пациентов был выявлен только проктит, у 27 (44,3%) — диагностировано левостороннее поражение и 26 (42,6%) больных имели тотальный колит. В свою очередь, при изучении пациентов с болезнью Крона было установлено, что у 7 (11,1%) пациентов имел место только терминальный илеит, у 24 (38,2%) — изолированно поражен толстый кишечник, у 31 (49,3%) пациента, т. е. у половины, диагностировано сочетанное поражение тонкой и толстой кишки. При этом локализованная и распространенная формы при БК были выявлены практически в одинаковом числе случаев (31 (49,3%) и 32 (50,7%)). При сравнении данных, полученных в нашей работе, с результатами эпидемиологического исследования в Татарстане, обращает на себя внимание, что для нашего региона характерно более тяжелое течение ВЗК, с тотальным поражением кишечника при ЯК практически у половины пациентов (в Татарстане — 29%) и с сочетанным (тонко- и толстокишечным) пора-

жением кишечника при болезни Крона также в половине числа случаев [13].

Последние исследования по болезни Крона определили прогностические факторы, обуславливающие высокую потребность пациентов в последующем хирургическом вмешательстве. В настоящее время к ним относят: наличие терминального илеита, стриктурирующего фенотипа или наличие свищей, а также возраст до 40 лет при постановке диагноза [14–16]. При язвенном колите факторами, способствующими увеличению вероятности последующей колэктомии в течение первых 10 лет после постановки диагноза, являются ускорение СОЭ > 30 мм/ч и наличие тотального колита [17, 18].

Наше исследование показало, что малые оперативные вмешательства в связи с поражением кишечника были проведены лишь у единичных пациентов с ЯК, колэктомия не была проведена ни в одном из случаев. При этом БК привела к оперативному вмешательству у каждого третьего пациента — 22 (35%), из которых 7 (11,1%) перенесли гемиколонэктомию, 2 (3,2%) — резекцию тонкой кишки, 3 (4,8%) — правостороннюю гемиколонэктомию с резекцией терминального отдела подвздошной кишки и 1 пациент перенес резекцию желудка с последующей операцией по поводу спаечной болезни; 8 (12,7%) пациентов с болезнью Крона перенесли различные типы операций по иссечению, дренированию и ушиванию свищей, абсцессов и парапроктитов. Пациенты с БК, перенесшие оперативные вмешательства, чаще отмечали выраженные боли в животе ($r = 0,4008$), наличие слизи и крови в кале, общую слабость ($r = 0,5286$). При анализе ранее обозначенных факторов риска оперативных вмешательств было выявлено, что в исследованной выборке все прооперированные пациенты с болезнью Крона имели тот или иной фактор прогноза неблагоприятного течения заболевания. В результате нашего исследования было установлено, что нестриктурирующая непенетрирующая форма БК диагностируется у 28 (44,5%) пациентов, проживающих в Томске и Томской области, стриктурирующая (стенозирующая) форма имела место — у 10 (15,7%), пенетрирующая (свищевая) — у 25 (39,6%). ВЗК — хронические заболевания, сопровождающиеся существенным снижением или утратой трудоспособности. По данным нашего исследования у пациентов, проживающих в Томске и Томской области, при язвенном колите каждый десятый больной имеет группу инвалидности: у 2 (3,3%) — 3-я группа и у 4 (6,6%) — 2-я группа. Болезнь Крона, несомненно, является более инвалидизирующим заболеванием: так, прак-

тически половина — 29 (46,1%) больных имеют ту или иную группу инвалидности.

В заключение следует отметить, что все пациенты изучаемых групп (язвенный колит и болезнь Крона) находились на базисной терапии в соответствии с тяжестью течения болезни согласно принятым стандартам и рекомендациям [3, 10, 19]. При этом необходимо подчеркнуть, что для нашего региона проблема недоступности биологической терапии остается крайне актуальной, так как потребность в ее получении имеет место у трети пациентов с ВЗК, при этом всего 3 человека с болезнью Крона получают данную терапию.

Выводы

В результате проведенного исследования было установлено, что пациенты с ВЗК, проживающие в Томском регионе, имеют ряд особенностей течения язвенного колита и болезни Крона. Выявлено, что в Томском регионе высокая доля раннего дебюта БК — у каждого пятого пациента болезнь дебютирует в возрасте до 16 лет, что в дальнейшем может быть ассоциировано с тяжелым течением заболевания и сложностями в подборе терапии. У большинства пациентов с БК возраст дебюта приходится на период 20–40 лет, при ЯК — 26–47 лет. У 3/4 пациентов с ЯК при обострении заболевания имеет место типичная для данной нозологии клиническая картина, однако с большей частотой болевого абдоминального синдрома. При болезни Крона отличительной особенностью является то, что в половине случаев помимо болей имела место кишечная диспепсия с патологическими примесями. Для нашего региона характерно тяжелое течение ВЗК, с тотальным поражением кишечника при ЯК практически у половины пациентов и с сочетанным (тонко- и толстокишечным) поражением кишечника при болезни Крона также в половине случаев. Каждый четвертый пациент с язвенным колитом и болезнью Крона, проживающий в Томске и Томской области, имеет тяжелое течение заболевания за счет высокой активности атак, при этом непрерывно-рецидивирующее течение ВЗК имеет место у каждого пятого пациента с ЯК и у 1/3 с болезнью Крона. При болезни у половины случаев имеет место та или иная группа инвалидности, при этом оперативное вмешательство перенес каждый третий пациент. Необходимы дальнейшие исследования с изучением пациентов, страдающих ВЗК, для установления значимых прогностических факторов течения заболевания и подбора индивидуальной терапии. ■

Литература

1. Бакит А. Е., Белобородова Э. И., Бурковская В. А. и др. Психопатологические особенности больных воспалительными заболеваниями кишечника // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 6. С. 43–46.
2. Burish J., Jess T., Martinati M., Lakatos P. L. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // Journal of Crohn's and Colitis. 2013. 7 (4). P. 322–337.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.
4. Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 422 с.
5. Belousova E. A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia // Falk Symposium. 2006. P. 31.
6. Ткачев А. В., Мкртчян Л. С., Никитина К. Е., Волынская Е. И. Воспалительные заболевания кишечника на перекрестке проблем // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 17–22.
7. Головенко О. В., Капуллер Л. Л., Михайлова Т. Л., Веселов В. В. Место недифференцированного неспецифического колита в спектре воспалительных заболеваний кишечника // Колопроктология. 2005. № 4. С. 35–39.
8. Воспалительные заболевания толстой кишки. Вопросы диагностики, лечения. Методическое пособие для врачей. Ростов-на-Дону: Изд. РостГМУ, 2004. 61 с.
9. Dignass A., Eliakim R., Maaser C. et al. Second European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of UC: Definitions and diagnosis // Journal of Crohn's and Colitis. 2012. 6 (10). P. 991–1030.
10. Бодрягина Е. С., Абдулганиева Д. И., Одишова А. Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан // Лечащий Врач. 2013. № 7. С. 21–26.
11. West G. A. et al. Interleukin 4 in inflammatory bowel disease and mucosal immune reactivity // Gastroenterology. 1996. Vol. 110, № 6. P. 1683–1695.
12. Беренс Р., Будерус Ш., Келлер К.-М., фон дер Остен-Сакен И. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. 48 с.
13. Григорьева Г. А., Мешалкина Н. Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. 2011. № 15. С. 44–49.
14. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study) // Scand J Gastroenterol. 2007. 42. P. 602–610.
15. Solberg I. C., Vatn M. H., Hoie O. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study // Clin Gastroenterol Hepatol. 2007. 5. P. 1430–1438.
16. Solberg I. C., Cvanarova M., Vatn M. H. et al. Risk matrix for prediction of advanced disease in a population-based study of patients with Crohn's disease (the IBSEN Study) // Inflamm Bowel Dis. 2014. 20. P. 60–68.
17. Henriksen M., Jahnsen J., Lygren I. et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study) // Inflamm Bowel Dis. 2006. 12. P. 543–550.
18. Solberg I. C., Lygren I., Jahnsen J. et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study) // Scand J Gastroenterol. 2009. 44. P. 431–440.
19. Халиф И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 3 (16). С. 58–62.

Влияние изменений кишечной микробиоты на течение воспалительных заболеваний кишечника

О. В. Гаус, кандидат медицинских наук

В. А. Ахмедов¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Важная роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника принадлежит факторам окружающей среды, в частности, микробиоте кишечника. Успехи в технологии геномного секвенирования позволили установить, что именно изменение состава микробиоты кишечника является триггером воспаления в кишечнике, а не наоборот, как это считалось ранее.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики.

The influence of changes in intestinal microbiota on the course of inflammatory intestinal diseases

O. V. Gaus, V. A. Akhmedov

Abstract. An important role in the development and progression of inflammatory bowel diseases belongs to environmental factors, in particular, the intestinal microbiota. Advances in the technology of genomic sequencing made it possible to establish that it is the change in the composition of the intestinal microbiota that triggers the inflammation in the intestine, and not vice versa, as it was previously thought.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, intestinal microbiota, prebiotics, probiotics.

В структуре патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), уступают другим нозологическим единицам по уровню распространенности, однако во много раз превосходят их по таким показателям, как частота развития осложнений, летальности и тяжести течения [1, 2]. Кроме того, ВЗК является существенным бременем как для самого больного, значительно снижая качество его жизни, так и для системы здравоохранения, требуя больших затрат на лечение, оплату листов нетрудоспособности [3].

Согласно зарубежным данным, заболеваемость ЯК колеблется от 0,6 до 24,3 случая на 100 тыс. человек, БК — от 0,3 до 20,2 случая на 100 тыс. человек; распространенность ЯК достигает 505 случаев на 100 тыс. человек, БК — 322 случая на 100 тыс. чело-

век [4]. Наиболее часто ВЗК обнаруживаются в Северной Америке и Европе. Эпидемиология ВЗК в Российской Федерации точно не установлена, отдельные эпидемиологические исследования проводились на малочисленных выборках, и их довольно сложно интерпретировать на всю популяцию [2]. В настоящее время во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости ВЗК, примерно в 6 раз за последние 10 лет [3].

Несмотря на то, что точные причины возникновения ВЗК до сих пор остаются неустановленными, недавно проведенные исследования подтверждают гипотезу о том, что воспаление при БК и ЯК является следствием сложного взаимодействия генетических факторов, местного иммунитета, диеты и факторов окружающей среды, которые могут оказывать влияние на развитие данных заболеваний напрямую или опосредованно через изменение состава микробиоты кишечника [5].

Микробиом кишечника является самостоятельным «органом», динамич-

но развивающимся и изменяющимся с возрастом. Видовой состав кишечного микробиома у младенца напрямую зависит от тактики ведения родов: при рождении через естественные родовые пути в кишечнике новорожденного наблюдается доминирование типичной фекальной и вагинальной микрофлоры, в то время как при проведении родоразрешения путем кесарева сечения — типичной микрофлоры кожи [6]. В проведенном в Дании когортном исследовании младенцев, родившихся в период с 1973 по 2008 годы, было отмечено, что ведение родов посредством кесарева сечения повышает риск развития ВЗК в последующем [7]. На состав бактерий кишечника младенцев также немаловажное воздействие оказывает характер питания, при этом отмечено снижение риска развития ВЗК у детей, находящихся на грудном вскармливании [8].

В детстве и в зрелом возрасте значимое влияние на микробный состав кишечника оказывают диета, курение, причем как активное, так и пассивное, экология, прием антибио-

¹ Контактная информация:
v_akhmedov@mail.ru

тивов и других лекарственных препаратов [9].

В настоящее время выявлено около 1150 видов микроорганизмов, которые могут заселять ЖКТ человека, однако культивировать удастся не более 20–30% из них [10]. Огромный «прорыв» в изучении видового состава кишечной микробиоты здорового человека, а также у лиц с различными патологическими состояниями был получен после разработки методики геномного секвенирования ДНК [10].

Впервые связь между возникновением воспалительного процесса в кишечнике и изменением состава кишечного микробиома была наглядно показана в проведенных экспериментальных исследованиях на животных, когда введение гомогенатов кишечника от больных БК приводило к развитию гранулематозного колита у экспериментальных животных [11]. На основании этого был вполне справедливо выдвинут тезис: «Нет бактерий — нет колита», который впоследствии стал основой теории о том, что именно обычная комменсальная, а не патогенная микрофлора кишечника, при условии потери иммунологической толерантности к ней организма, может способствовать развитию ВЗК [12]. Проведенные последующие клинические исследования подтвердили присутствие значительных изменений кишечной микробиоты как при БК, так и при ЯК, каким бы методом (микробиологическим или молекулярно-генетическим) ни проводилась оценка. Интересная особенность в том, что эти изменения наблюдаются на всем протяжении кишечника и не зависят от активности воспалительного процесса в изучаемом сегменте [13]. Принимая во внимание полученные данные, логично предположить, что нарушение качественного или количественного состава микробиоты кишечника, скорее всего, имеет первичный характер, а не является следствием воспалительного процесса.

Важным патогенетическим звеном ВЗК является транслокация бактерий в стенку кишки вследствие повышения проницаемости эпителиального барьера слизистой оболочки, что основывается на выявлении повышения концентрации ДНК бактерий в биоптатах слизистой оболочки кишки у пациентов с ВЗК и еще большего его увеличения по мере нарастания активности процесса [14].

Более 90% микробиоты кишечника человека представлены 4 типами бактерий: *Firmicutes* (49–76%), *Bacteroidetes* (16–23%), в меньшей степени — *Proteobacteria* и *Actinobacteria* [15].

Изменения количественного или качественного состава кишечной микробиоты при ВЗК достаточно разнообразны, при этом до сих пор ни для одного микроорганизма не была доказана прямая причинно-следственная связь в развитии ЯК или БК. В большинстве исследований описано снижение видового разнообразия бактерий кишечника у больных ВЗК, в частности, снижение *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и увеличение *Proteobacteria* [15]. Однако следует отметить, что это нарушение видового разнообразия может быть весьма вариabельным в зависимости от конкретного варианта ВЗК: например, у пациентов с ЯК на фоне уменьшения *Bacteroidetes* и *Firmicutes* чрезмерно возрастает количество грамотрицательных энтеробактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*), в то время как при БК сокращается представительство *Clostridium* spp., а повышение *Escherichia coli* выражено в большей степени, чем при ЯК [14]. В особенности значимы среди энтеробактерий адгезивно-инвазивные штаммы *Escherichia coli*, способные внедряться в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки и проникать в макрофаги, где стимулируют синтез ключевой молекулы воспаления — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [15].

При исследовании биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании кишечника больного ВЗК в активной фазе была обнаружена довольно интересная особенность — характерное изменение и в соотношении так называемых «сахаролитических бактерий» — *Lactobacillus* (тип *Firmicutes*) и *Bifidobacterium* (тип *Actinobacteria*): при ЯК оно смещается в сторону *Bifidobacterium*, при БК — в сторону *Lactobacillus* [16]. Кроме того, при БК отмечается снижение содержания нормальных клостридий — *Clostridium coccoides* и *Clostridium leptum* (тип *Firmicutes*), а при ЯК только незначительное уменьшение количества *Clostridium leptum* [16].

В настоящее время считается, что снижение количества облигатных анаэробов *Faecalibacterium prausnitzii* (тип *Firmicutes*, группа *Clostridium leptum*)

в составе кишечной микробиоты может служить одним из ключевых моментов патогенеза ВЗК [17]. *Faecalibacterium prausnitzii* преобладает в кишечнике здорового человека и оказывает существенное влияние на защитную функцию кишечного барьера, приводя к стимуляции выработки противовоспалительного цитокина ИЛ-10, а также дифференцировки регуляторных Т-клеток (Treg), оказывающих мощное противовоспалительное действие [17]. Отмечено также, что при значительном сокращении численности *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с БК повышается риск осложнений после проведения илеоцекальной резекции [9].

Предполагается участие в развитии воспалительных заболеваний кишечника и микроорганизма *Campylobacter concisus* (тип *Proteobacteria*), который обычно обнаруживается в полости рта у здоровых людей [18]. Некоторые штаммы *Campylobacter concisus* могут приобретать от профага дополнительный генетический материал и начинают вырабатывать так называемый Zot-токсин (англ., *zonula occludens toxin*), который является аналогом токсина холерного вибриона и приводит к расширению межклеточных контактов и повышению проницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника. По результатам ПЦР-диагностики образцов биоптатов слизистой оболочки кишечника *Campylobacter concisus* обнаруживался у 33–69% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Известно, что естественным аналогом Zot-токсина в организме человека является зонулин — белок группы гаптоглобина, вырабатываемый в печени [18].

Среди больных с воспалительными заболеваниями кишечника активно распространена инфекция *Clostridium difficile* (ИКД), с которой связывают приблизительно 40% всех обострений ЯК и БК [9]. Отношение шансов развития ИКД в группе пациентов с ВЗК составляет 2,9 (95% доверительный интервал — ДИ 2,1–4,1) по сравнению с лицами без ВЗК, и наиболее высок риск данной инфекции при ЯК [19]. Следствием этого явилось появление участвовавших случаев госпитализации и повышения летальности при ВЗК [20]. Довольно интересным является тот факт, что распространенные факторы риска ИКД, такие как недавнее при-

менение антибиотиков и посещение лечебных учреждений, по-видимому, реже встречаются среди больных ВЗК [18]. Клиническое течение ИКД может быть довольно вариабельным и протекать как в виде бессимптомного носительства, так и вплоть до формирования фульминантного колита, осложняющегося развитием токсического мегаколона [19]. Типичным проявлением ИКД является появление диареи с примесью крови или слизи, что затрудняет ее дифференциальную диагностику с обычным обострением воспалительного заболевания кишечника, поэтому исследование кала на токсины *Clostridium difficile* следует выполнять всем пациентам при любом обострении язвенного колита и болезни Крона [21]. В лечении ИКД, в том числе при ВЗК, с успехом применяется пробиотик *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), который проходит через пищеварительный тракт в неизменном виде без колонизации и полностью выводится из организма в течение 2–5 дней после прекращения приема. *Saccharomyces boulardii* обладает антагонистическим действием в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов: *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica* [22]. *Saccharomyces boulardii* блокируют активацию белков сигнальной трансдукции, стимулирующих транскрипцию провоспалительных генов, а также увеличивают секрецию иммуноглобулина А в кишечнике [22]. Кроме того, в отношении *Clostridium difficile* активен антибиотик рифаксимин, рекомендованный Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Ассоциацией колопроктологов России (АКР) для индукции ремиссии при среднетяжелых и тяжелых атаках болезни Крона [2]. Немаловажным преимуществом рифаксими́на перед другими антибактериальными средствами является то, что он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте и не обладает системными побочными эффектами.

Возможным патогенетическим звеном в развитии ВЗК является также и снижение выработки микробных метаболитов — ацетата и бутирата, играющих важное значение в обеспе-

чении функционального состояния кишечного эпителия [11, 12]. Данные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) обладают активным противовоспалительным и регенераторным эффектом, поскольку стимулируют дифференциацию Treg и увеличивают способность Treg подавлять пролиферацию эффекторных CD4⁺ Т-клеток [12]. Кроме того, усиливая ацетилирование гистонов ДНК хозяина и закрепляя данный эффект на долгие годы, КЦЖК осуществляют эпигенетическое действие [11]. Учитывая то, что ацетат и бутират образуются в ходе жизнедеятельности анаэробной резидентной флоры (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*), уменьшение представителей этих типов бактерий сопровождается ослаблением противовоспалительного и антипролиферативного потенциала кишечника [23]. В настоящее время исследованиям терапевтического применения КЦЖК при ВЗК посвящено большое количество клинических работ. Еще в 2003 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого мультицентрового испытания, показавшие эффективность применения бутирата у пациентов с дистальной формой ЯК в составе комплексной терапии с местными формами 5-аминосалицилатов (5-АСК)/гидрокортизона на протяжении 6 недель [24]. Добавление препаратов КЦЖК к стандартной противовоспалительной терапии в течение 6 месяцев позволяет достичь полной клинико-эндоскопической ремиссии у 86% больных с ЯК и у 53% — с БК [25, 26]. К тому же, с целью увеличения выработки бутирата в толстой кишке, логично было бы предположить возможность дополнительного назначения анаэробных бактерий, которые обладают свойством гидролизировать нерастворимые дисахариды до КЦЖК. Сегодня на фармацевтическом рынке имеется большое количество пробиотиков, содержащих бутиратпродуцирующие *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, однако эффективность их при ВЗК, особенно в период обострения, в крупных рандомизированных клинических исследованиях не доказана, поэтому в национальных и международных рекомендациях упоминания о них отсутствуют [9].

Следует отметить, что изменения микробиоты кишечника, аналогичные таковым при ВЗК, могут встречаться

и при ряде других хронических иммунопатологических заболеваний (пищевой аллергии, целиакии), а также при ожирении [12]. Скорее всего, ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника играет не только нарушение качественного и количественного состава бактерий кишечника, но и генетика организма хозяина. Установлено, что наличие родственника первой линии с ЯК и БК повышает риск развития ВЗК в 2–10 раз [9]. Генетические исследования позволили установить взаимосвязь между генными aberrациями и изменениями состава микробиоты у больных ВЗК. Недавно проведенное международное полногеномное исследование генетических ассоциаций GWAS (от англ. Genome — Wide Association Studies) выявило 163 различных однонуклеотидных полиморфизмов, связанные с ВЗК, 110 из которых общие для ЯК и БК, 30 — специфичны для БК, 23 — для ЯК [27]. Данные гены распределены на группы в зависимости от их роли в патогенезе ВЗК: формирование приобретенного иммунитета — ИЛ-23R (от англ. interleukin 23 receptor), ИЛ-12В (от англ. interleukin 12 B receptor), JAK2 (от англ. janus kinase 2), STAT3 (от англ. signal transducer and activator of transcription 3); бактериальное распознавание и процессинг — NOD2/CARD15 (от англ. nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase activation and recruitment domains 15); аутофагия — ATG16L (от англ. autophagy-related protein 16–1), IRGM (от англ. immunity-related GTPase family M protein), ATG5 (от англ. autophagy-related protein 5); проницаемость слизистого барьера — ECM1 (от англ. extracellular matrix protein 1), CDH1 (от англ. cadherin 1), LAMB1 (от англ. laminin subunit beta 1) [28].

Наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом стал расположенный на хромосоме 6 ген NOD2/CARD15, с которого началась эпоха генетического исследования БК в 2001 г. Данный ген кодирует воспалительный ответ на бактериальные пептидогликаны, отвечает за распознавание кишечной микробиоты путем регуляции экспрессии в эпителиоцитах, моноцитах и макрофагах внутриклеточного рецептора к мурамилдипептиду — структурному компоненту клеточной стенки всех

грамположительных и грамотрицательных бактерий [29]. При активации данных рецепторов запускаются процессы аутофагии и антигенной презентации, что способствует формированию врожденного и приобретенного иммунитета [29]. Все мутации этого гена приводят к нарушению процесса нормального торможения передачи сигнала по пути ключевого ядерного транскрипционного фактора NF-κB (от англ. nuclear factor κB) и, как следствие, усилению воспалительного ответа на бактериальные продукты [12]. Кроме того, у больных ВЗК с мутациями гена NOD2 была выявлена сниженная продукция антимикробных пептидов AMPs (от англ. antimicrobial peptides) в клетках Панета и уменьшенная продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в периферических мононуклеарах [29].

Заключение

На основании представленных результатов многочисленных исследований последних лет складывается представление о том, что в основе этиологии и патогенеза ВЗК лежит нарушение взаимодействия иммунной системы желудочно-кишечного тракта с факторами внешней среды, в том числе кишечной микробиотой, что делает ее объектом пристального изучения исследователей и клиницистов. С этих позиций, безусловно, перспективными представляются разработки новых методов терапии ВЗК, направленные на коррекцию качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций по применению пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника, имеется достаточное количество данных, подтверждающих целесообразность назначения некоторых из них. ■

Литература

1. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита [электронный ресурс]. http://www.gastro.ru/userfiles/R_YAZVKOLIT_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г).
2. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [электронный ресурс]. http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf (дата обращения 01.02.2018 г).
3. Балунов П. А. Фармакоэкономическая оценка применения 5-СК при легком и среднетяжелом распространенном (рецидивирующем) язвенном колите // Медицинский совет. 2017. № 15. С. 122–129.
4. Weimers P., Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned // Curr Treat Options Gastroenterol. 2018. Vol. 16 (1). P. 101–111.
5. Uhlig H. H., Booth C. A. Spectrum of Genetic Variants Contributes to Immune Defects and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases // Gastroenterology. 2018. Vol. 154 (8). P. 2022–2024.
6. Rutayisire E., Huang K., Liu Y., Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2016. Vol. 16 (1). P. 86.
7. Bager P., Simonsen J., Nielsen N. M., Frisch M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study // Inflamm. Bowel Dis. 2012. Vol. 18 (5). P. 857–862.
8. Barclay A. R., Russell R. K., Wilson M. L. et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease // J. Pediatr. 2009. Vol. 155 (3). P. 421–426.
9. Stein D. J., Shaker R. Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide. Springer International Publishing Switzerland. 2015. 244 p.
10. Lane E. R., Zisman T. L., Suskind D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights // J. Inflammation Research. 2017. Vol. 10. P. 63–73.
11. Kiesler P., Fuss J. J., Strober W. Experimental Models of Inflammatory Bowel Diseases // Cell. Molecul. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 1 (2). P. 154–170.
12. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014. 208 с.
13. Maloy K. J., Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease // Nature insight. 2011. Vol. 474 (7351). P. 298–306.
14. Vrakas S., Mountzouris K. C., Michalopoulos G. et al. Intestinal Bacteria Composition and Translocation of Bacteria in Inflammatory Bowel Disease // PLoS One. 2017. Vol. 12 (1). e0170034.
15. Matsuoka K., Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // Semin. Immunopathol. 2015. Vol. 37. P. 47–55.
16. Wang W., Chen L., Zhou R. et al. Increased proportions of Bifidobacterium and the Lactobacillus group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease // J. Clin. Microbiol. 2014. Vol. 52. P. 398–406.
17. Ca Y., Shen J., Ran Z. H. Association between Faecalibacterium prausnitzii Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature // Gastroenterol. Res. Pract. 2014. Vol. 2014. 872725.
18. Zhang L., Lee H., Grimm M. C. et al. Campylobacter concisus and inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (5). P. 1259–1267.
19. Lyu G., Li J., Liu A. L. et al. A comparison of clinical characteristics in elderly patients with ulcerative colitis and ischemic colitis // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2016. Vol. 55 (6). P. 466–469.
20. Law C. C., Tariq R., Khanna S. et al. Systematic review with meta-analysis: the impact of Clostridium difficile infection on the short- and long-term risks of colectomy in inflammatory bowel disease // Aliment Pharmacol Ther. 2017. Vol. 45 (8). P. 1011–1020.
21. Cojocariu C., Stanciu C., Stoica O. et al. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease // Turk. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 25 (6). P. 603–610.
22. Buts J. P. Twenty-five years of research on Saccharomyces boulardii trophic effects: updates and perspectives // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. P. 15–18.
23. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника. ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздравсоцразвития России, 2-е изд., доп. М.: 4 ТЕ АРТ, 2012. 40 с.
24. Vernia P., Annesse V., Bresci G. et al. Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicenter trial // Eur. J. Clin. Invest. 2003. Vol. 33 (3). P. 244–248.
25. Assisi R. F. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicenter pilot study // Minevra Gastroenterol. Dietol. 2008. Vol. 54 (3). P. 231–238.
26. Sabatino A. D., Morera R., Ciccocioppo R. et al. Oral Butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 22 (9). P. 789–794.
27. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // Nature. 2012. Vol. 491. P. 119–124.
28. Lees C. W., Barrett J. C., Parkes M., Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases // Gut. 2011. Vol. 60. P. 1739–1753.
29. Cooney R., Baker J., Brain O. et al. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 90–97.

Региональные особенности ведения пациентов с диагнозом «хронический гастрит» на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах. Краткий фармакоэкономический анализ

Е. Н. Чичерина, доктор медицинских наук, профессор
М. А. Матасова¹
А. С. Князева

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ МЗ РФ, Киров

Резюме. Проведено комплексное исследование тактики ведения пациентов с хроническим гастритом на догоспитальном и госпитальном этапах в условиях реальной клинической практики. Показаны применяемые в стационаре и рекомендованные для амбулаторного приема схемы лечения, оценена их функциональная и экономическая эффективность.

Ключевые слова: хронический гастрит, клинические исследования, *Helicobacter pylori*, стационарный этап, амбулаторный этап, лечение.

Regional features of management of patients diagnosed with chronic gastritis at the inpatient and outpatient-polyclinic stages. Brief pharmacoeconomic analysis

E. N. Chicherina, M. A. Matasova, A. S. Knyazeva

Abstract. Complex study of management strategy for patients with chronic gastritis was done at pre-clinical and clinical stages in real clinical practice. The schemes of treatment applied in hospital and those recommended for outpatient application were shown, their functional and economic efficiency was estimated.

Keywords: chronic gastritis, clinical studies, *Helicobacter pylori*, inpatient stage, outpatient stage, treatment.

В настоящее время распространенность хронического гастрита в мировой популяции очень велика и составляет от 50% до 80%. В России этот показатель находится также на высоком уровне. В связи с этим проблемы диагностики и лечения данного заболевания интересуют многих врачей — гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики. Разрабатываются новые препараты и схемы терапии, но эффективность этих нововведений еще предстоит исследовать и изучать, в том числе последствия их длительного использования. Перед собой мы поставили следующую цель: провести анализ схем лечения пациентов с диагнозом «хронический гастрит»

на стационарном и амбулаторном этапе лечения. Мы хотим на основании данных выборки пациентов с диагнозом «хронический гастрит» показать применяемые в стационаре и рекомендованные для амбулаторного приема схемы лечения, оценить их функциональную и экономическую эффективность, представить статистически наглядный обзор выборки.

Материалы и методы исследования

Изучено 30 медицинских карт стационарных больных, имеющих установленный диагноз «хронический гастрит», обратившихся в лечебное учреждение за 2016–2017 гг. Отбор документации осуществлялся случайным образом. В медицинской карте фиксировались анкетные данные, анамнез, время нахождения в стационаре, проведенное

лечение, результаты анализов, рекомендации для дальнейшего амбулаторного лечения. Исследование проводилось в стационаре НУЗ Отделенческая КБ на станции Киров ОАО «РЖД».

Проведено комплексное исследование тактики ведения пациентов с хроническим гастритом на догоспитальном и госпитальном этапах в условиях реальной клинической практики. Оно состояло из двух частей. В первой его части изучались причины проявления заболевания, анамнестические данные, ассоциация с *Helicobacter pylori*, проведенное ранее лечение, в том случае если заболевание не диагностировано впервые, данные, полученные при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Вторая часть была посвящена фармакоэкономическому анализу лекарственной терапии. Используется разделение применяемых лекарственных препаратов (ЛП)

¹ Контактная информация:
mariaaleks97@mail.ru

на группы, для дальнейшего планирования расходов. Метод анализа стоимости болезни включал изучение всех затрат, связанных с ведением больных с данным заболеванием, на амбулаторном и стационарном этапах. При расчете суммировались только прямые затраты, а именно стоимость койко-дня (по действующему прейскуранту цен больницы), с учетом назначенных ЛП.

Результаты исследования

Хронический гастрит — это воспаление слизистой оболочки желудка, возникающее под воздействием бактериальных, химических, термических и механических факторов. Результатом длительного течения воспалительного процесса становится дегенерация слизистой оболочки, патологические изменения ее структуры, атрофия клеточных элементов. Железы в подслизистом слое перестают функционировать и замещаются интерстициальной тканью. Если в начале заболевания снижение секреции и перистальтической активности желудка мало выражено, то на поздних стадиях хронического гастрита эти симптомы усиливаются.

В нашем исследовании было 16 женщин, 14 мужчин. Средний возраст составил 48,5 лет, но при этом наибольшую часть составили люди в возрасте от 41 до 50 лет, меньше всего было пациентов в возрасте от 30 до 40 лет (рис. 1).

Самыми частыми симптомами, с которыми пациенты обратились за медицинской помощью, были чувство тяжести либо тупая ноющая боль в эпигастральной области после приема пищи, тошнота, изжога. Отмечались также неприятный привкус во рту, расстройство аппетита. Среди общих симптомов, выявляемых у пациентов с хроническим гастритом, наиболее часто наблюдались раздражительность, слабость, утомляемость. При объективном исследовании были выявлены у всех обложенный белым налетом язык и болезненность при пальпации передней брюшной стенки в области проекции желудка.

По данным выборки пациентов установлено, что у большей части пациентов хронический гастрит не был ассоциирован с *Helicobacter pylori*. Согласно данным анамнеза, причинами возникновения заболевания служили: длительные нарушения качества и ритма питания, употребление алкоголя, курение, заболевания эндокринной системы, нарушение обмена веществ, легочная и сердечная недостаточность, генетические факторы и т. п. Также следует отметить,

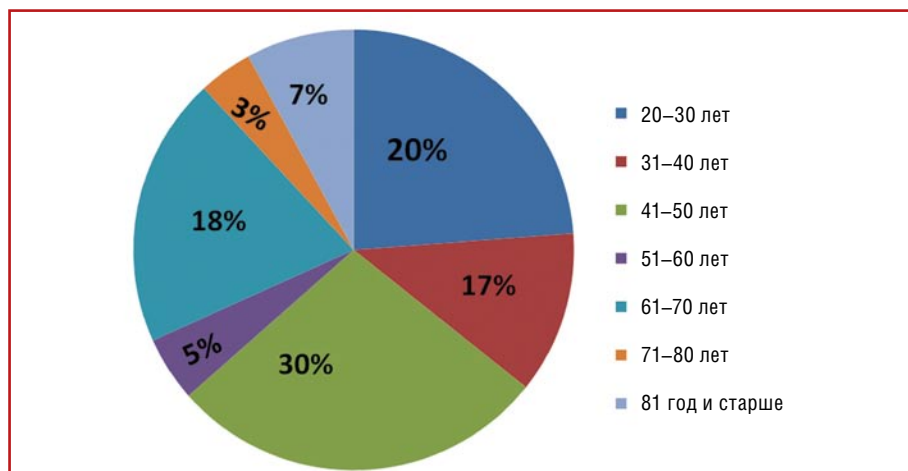


Рис. 1. Возрастной состав выборки

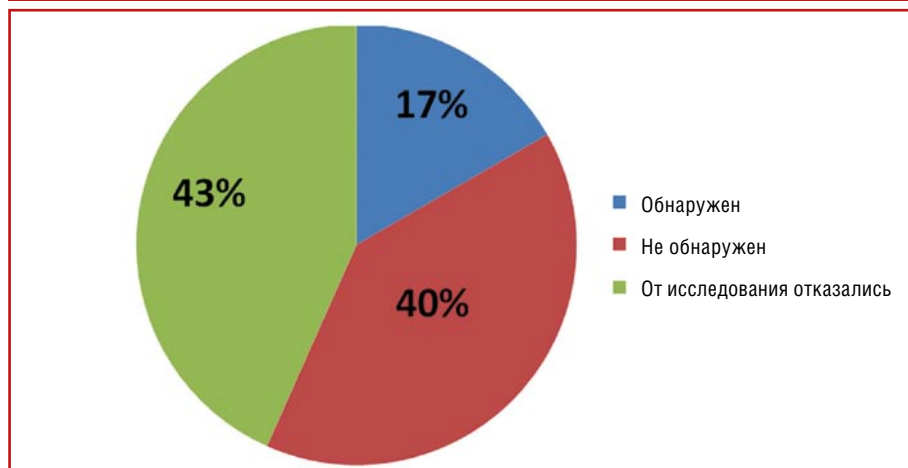


Рис. 2. Результаты анализа кала на антиген *H. pylori*

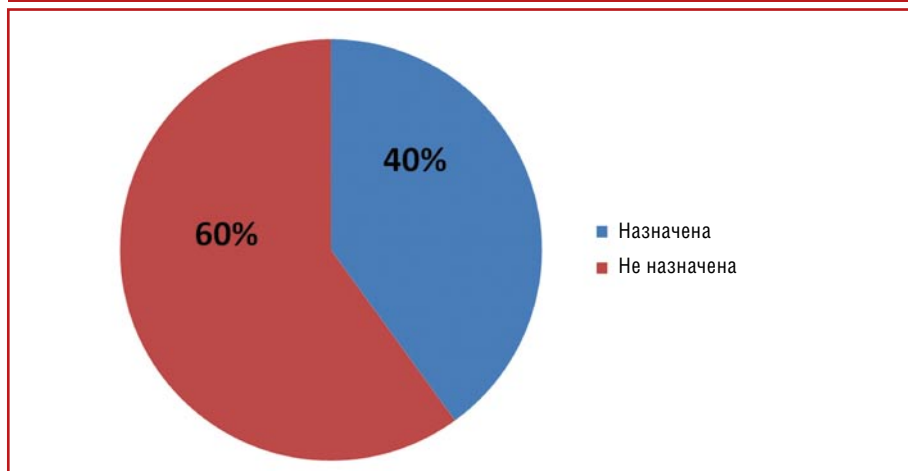


Рис. 3. Назначена фитотерапия в дополнение к основному лечению на амбулаторном этапе

что часть пациентов отказались от обследования на выявление *Helicobacter pylori* (рис. 2). Это осложнило точное выявление этиологии заболевания. Врачи, основываясь только на клинических симптомах и анамнезе, назначали противохеликобактерные препараты.

Это сопровождалось увеличением стоимости койко-дня пребывания в стационаре. У пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, наступал период продолжительной ремиссии после проведения курса лечения противохеликобактерными препара-



Рис. 4. Частота назначения групп лекарственных препаратов при лечении хронического гастрита в стационаре

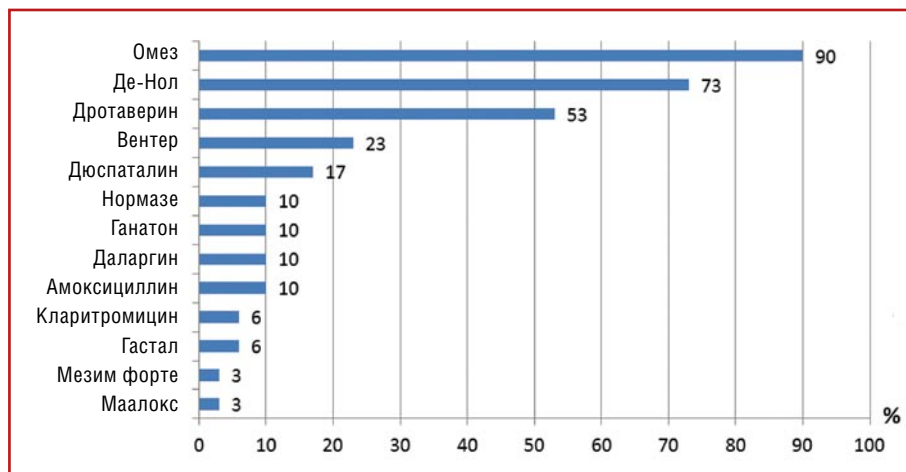


Рис. 5. Частота назначения лекарственных препаратов при лечении в стационаре

ратами и соблюдения соответствующей диеты. Выраженное обострение заболевания развивалось после длительного несоблюдения диеты и, как правило, позднего обращения за медицинской помощью и т. д. При ФГДС-исследовании у большинства пациентов слизистая оболочка была отечная с неравномерным утолщением складок, с кровоизлияниями в подслизистом слое. У части наблюдались множественные эрозии размером от 0,1 до 0,5 см в диаметре, редко единичные, покрытые слизисто-фибринозным налетом и окруженные зоной гиперемии. У некоторых пациентов был виден сосудистый рисунок, который в норме отсутствует. Гастроскопия при хроническом гиперпластическом атрофическом гастрите выявляла отечность и бархатистость слизистой оболочки желудка, которая имеет ярко-красный цвет, ее

поверхность покрыта кровоизлияниями и зернистыми узелками, имеющими различную величину.

ФГДС при обострении заболевания была проведена всем пациентам, но повторному исследованию после курса терапии подверглись лишь порядка четверти больных. Для контроля правильности назначенного лечения и ранней диагностики осложнений, в том числе и онкологических изменений, ряд исследователей считает, что динамическое ФГДС-наблюдение необходимо [1]. У большинства пациентов, которым проводилось повторное ФГДС-исследование, патологии не было выявлено либо наблюдалось улучшение, что позволило сделать вывод о правильности выбранной тактики лечения.

Лекарственными препаратами, применяемыми в стационаре для лечения

обострения хронического гастрита, были: ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, препараты алюминия, спазмолитические препараты, анальгетики, антибиотики и др. (рис. 4). Основной группой были ингибиторы протонной помпы. Их получали 73,3% пациентов. Использовался препарат с торговым названием Омез (МНН — омепразол). Остальные получали антациды (10%) — Гастал, Маалокс (МНН — алгелдрат + магния гидроксид); противоязвенные препараты с антисекреторной активностью — Даларгин. Спазмолитики назначались в 70% случаев. Среди них: Дротаверин, Но-шпа (МНН — дротаверин). Гастропротекторы получали 23% больных. Среди них: Де-Нол (МНН — Висмута трикалия дицитрат), Вентер (МНН — сукральфат). Ганатон (МНН — итоприд) как стимулятор моторики потребовался в 23% случаев. Антибиотики были назначены 16,6% пациентов. Среди них: амоксициллин, кларитромицин. Слабительные средства потребовались в 10% случаев — Нормазе (МНН — лактулоза). Ферментные препараты — в 3,3% — Мезим (МНН — панкреатин) (рис. 5).

Неотъемлемой частью лечения также были ЛФК и физиолечение (если у пациента не было противопоказаний к данным процедурам) — введение методом электрофореза лекарственных веществ на область эпигастрия. Процедуры были назначены ровно половине пациентов. Многие авторы в своих исследованиях рекомендуют обязательно назначать данные методы для лечения обострения хронического гастрита. По их данным самочувствие пациентов быстро улучшается, а период ремиссии будет более длительным [2, 3] (рис. 3).

Для дальнейшего амбулаторного лечения наиболее часто рекомендуемыми группами препаратов также были ингибиторы протонной помпы (80%) — Омез (МНН — омепразол), Нольпаза (МНН — пантопразол); гастропротекторы (56,6%) — Де-Нол (МНН — Висмута трикалия дицитрат), Вентер (МНН — сукральфат); антибиотики (13,3%) — Амоксициллин (МНН — амоксициллин), Кладид (МНН — кларитромицин); спазмолитики (23,3%) — Дюспаталин (МНН — мебеверин), ферментные средства (13,3%) — Мезим (МНН — панкреатин), желчегонные средства (3,3%) — Холензим; препараты растительного происхождения (6,6%) — Иберогаст; антациды (10%) — Гастал (МНН — алгелдрат + магния гидроксид) (рис. 6, 7). Также многим пациентам в период амбулаторного лечения

назначалась фитотерапия, в дополнение к основному лечению.

На основании вышеприведенных данных все лекарственные средства, в зависимости от частоты назначения, при лечении хронического гастрита можно разделить на три группы.

К 1-й группе (наиболее часто назначаемые) относятся: ингибиторы протонной помпы — на них приходится 73% назначений на стационарном этапе и 80% на амбулаторном этапе; спазмолитики — 70% на стационарном этапе, 23,3% на амбулаторном этапе; гастропротекторы — 23,3% на стационарном этапе, 56,6% на амбулаторном этапе; у больных с заболеванием, ассоциированным с *Helicobacter pylori*, к этой группе относятся также антибиотики 16,6% на стационарном этапе, 13,3% на амбулаторном этапе.

Ко 2-й группе относятся: стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта — 23,3% назначений на стационарном этапе; гастропротекторы — 56,6% на амбулаторном этапе, 23,3% на стационарном этапе.

К 3-й группе (редко назначаемые) отнесены: антациды — 10% на стационарном этапе, 3,3% на амбулаторном этапе; противоязвенные препараты — 10% на стационарном этапе; ферментные препараты — их назначают в 3,3% случаев на стационарном этапе и 13,3% на амбулаторном этапе; слабительные средства — 10% на стационарном этапе; такие ЛП, как средства растительного происхождения и желчегонные препараты, назначались только на амбулаторном этапе — в 6,6% и 3,3% случаев.

Более продолжительным было лечение обострения хронического гастрита при ассоциации с *Helicobacter pylori*. По результатам ФГДС-картины наблюдалось улучшение, но полного восстановления слизистой оболочки желудка не всегда удавалось добиться. У пациентов при диагнозе без ассоциации с *Helicobacter pylori* выздоровление наступало быстрее. Но все же нельзя точно утверждать, что гастрит, не ассоциированный с бактерией, более легок в лечении, так как часть пациентов отказалась от исследования на *Helicobacter pylori* и врачам приходилось лишь на данных анамнеза и собственного клинического опыта предполагать присутствие бактерии в организме.

Стоимость койко-дня в НУЗ Отделенческая больница на станции Киров ОАО «РЖД» (в соответствии с прейскурантом лечебного учреждения) составляет в среднем 1450–1610 руб.



Рис. 6. Частота назначения групп лекарственных препаратов при амбулаторном лечении хронического гастрита

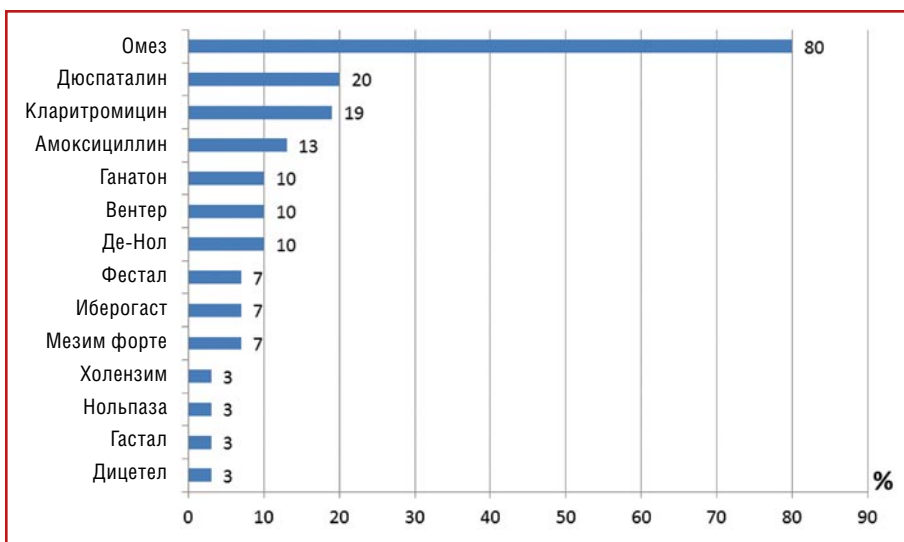


Рис. 7. Частота назначений лекарственных препаратов при амбулаторном лечении

В стоимость включаются расходы на медикаменты и питание.

По данным выборки можно проследить, что больные с обострением хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, находились в стационаре от 8 до 12 дней, до стихания обострения, и дальнейшее лечение они продолжили амбулаторно. Можно подсчитать, что стоимость пребывания в стационаре таких пациентов составила примерно 12 000–18 000 руб. В то время как пациенты, у которых хронический гастрит не ассоциирован с *Helicobacter pylori*, проходили лечение в стационаре в среднем 7–9 дней, также до момента наступления ремиссии. Цена пребывания таких больных составила примерно 10 500–13 500 руб. Сумма увеличивалась с тяжестью обострения заболевания. Можно без труда проследить, что хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, не только протекает с более яркой и сильной симптоматикой, но и лечение более дорогостоящее.

Следует отметить также и то, что пациенты, отказавшиеся от анализа на выявление *Helicobacter pylori*, находились в стационаре 9–12 дней и стоимость их лечения составила 13 500–18 000 руб. Так как точной диагностики заболевания провести не удалось, врачи исключали все возможные варианты протекания заболевания. Этот факт еще раз подтверждает то, что отказ от диагностики затрудняет подбор лечения и увеличивает время и стоимость пребывания в стационаре.

Затраты на препараты из группы 1 для пациентов с обострением хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, выше, чем у пациентов, у которых связь заболевания с бактерией не выявлена, это объясняется включением антибиотиков в схему лечения на стационарном этапе и продолжения амбулаторного курса. Включение ферментных препаратов, стимуляторов моторики желудочно-кишечного тракта у больных с хроническим гастритом

типа А также приводит к удорожанию стоимости, но таких пациентов гораздо меньше, чем предыдущих, поэтому эти препараты не вошли в 1-ю группу, и спрос на необходимые им препараты гораздо ниже. Это также необходимо учитывать при планировании расходов денежных ресурсов.

При проведении терапии обострения хронического гастрита в амбулаторных и стационарных условиях предпочтение отдается препаратам, регламентированным клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению и диагностике функциональных диспепсий [4]. Интенсивность применения выше для ЛП, эффективность и безопасность которых доказана (препараты 1-й группы).

Выводы

1. У большей части больных хронический гастрит не связан с *Helicobacter pylori*, можно предположить, что причинами возникновения заболевания служат другие причины.
2. Сравнительная ФГДС проводилась у небольшой части пациентов. Еще предстоит работа над широким вне-

дрением в практику метода сравнительной ФГДС.

3. При лечении хронического гастрита в амбулаторных и стационарных условиях предпочтение отдается препаратам, регламентированным национальными рекомендациями по лечению диспепсии. Интенсивность применения выше для ЛП, эффективность и безопасность которых доказана (ингибиторы протонной помпы, антибиотики (при лечении гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*), спазмолитики, гастропротекторы и т. д.).
4. Оценка оптимальности использования ЛП в лечении хронического гастрита, проведенная с помощью разделения применяемых препаратов на группы, показала, что распределение препаратов между группами помогает выявить наиболее используемые в практике. Данный подход облегчает планирование затрат денежных средств при закупке препаратов.
5. В настоящее время все чаще врачи назначают при стационарном лечении физиолечение и при амбулаторном лечении фитотерапию. Эти мето-

ды хорошо зарекомендовали себя, но до сих пор продолжается активное изучение их применения. ■

Литература

1. Никифоров П. А., Ляпунова В. Н., Грибунов Ю. П., Виноградова Н. Н. Хронический гастрит и ранний рак желудка: особенности диагностики и динамика развития // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 4 (104). С. 57–59.
2. Рустамов М. Н. Лечение больных хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки нефармакологическими факторами // Военная медицина. 2015. № 1. С. 52–57.
3. Калюжная О. А., Тухватшин Р. Р., Саралинова Г. М. Оценка комплексного лечения у больных с основными типами хронических гастритов // Инновационная наука. 2016. № 10–11. С. 192–195.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, 2013.
5. Василькова Л. Б., Мусина Н. З. Методы и методики фармакоэкономических исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 112 с.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты России. М.: АстраФармСервис, 2006. 1600 с.



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **8 по 10 октября 2018 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 **5 по 7 октября 2018 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для
переписки и справок:

127282, Москва,
а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон
для справок:

+7 926 213-25-52

Электронная
почта:

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

www.gastro.ru
www.liver.ru

Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом

Ю. П. Успенский*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Барышникова**, кандидат медицинских наук

Ю. А. Фоминых**, ¹, кандидат медицинских наук

Р. М. Ниязов***

Д. В. Захаров*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

*** ФКУЗ МСЧ МВД России по СПб и ЛО, Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены данные клинической оценки эффективности и безопасности приема гепатопротекторов и спазмолитиков у пациентов с метаболическим синдромом. Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина способствует значимому улучшению состояния и самочувствия, оптимизирует качество жизни данной категории больных, является эффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать включение этих лекарственных средств в комплексную терапию метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, абдоминальный болевой синдром, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин.

Efficiency and safety of application of combined scheme with ursodeoxycholic acid and mebeverin preparations in patients with metabolic syndrome

Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, Yu. A. Fominykh, R. M. Niyazov, D. V. Zakharov

Abstract. The article presents the clinical assessment data for efficiency and safety of hepatoprotector and spasmolytic administration in patients with metabolic syndrome. Application of ursodeoxycholic acid preparation in 500 mg dosage, and selective spasmolytic based on mebeverin, contribute to significant improvement of the condition and state, optimize quality of life for this group of patients. They are effective and safe, which allows to recommend inclusion of these drugs in the complex therapy of metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fat liver disease, abdominal pain syndrome, ursodeoxycholic acid, mebeverin.

Согласно современным представлениям о патогенезе метаболического синдрома его важными составляющими считаются не только канонические кластеры в виде абдоминального ожирения, дисбаланса углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии, но и нарушения со стороны работы печени, а также изменения моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 1) [1]. Результаты множества исследований указывают на достаточно раннее фор-

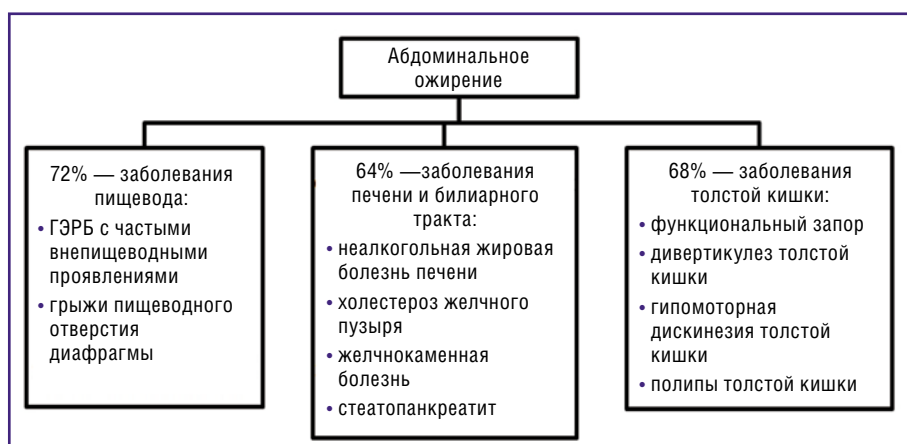


Рис. 1. Поражение желудочно-кишечного тракта при абдоминальном ожирении у взрослых (основной критерий метаболического синдрома) [1]

¹ Контактная информация:
jaf@mail.ru

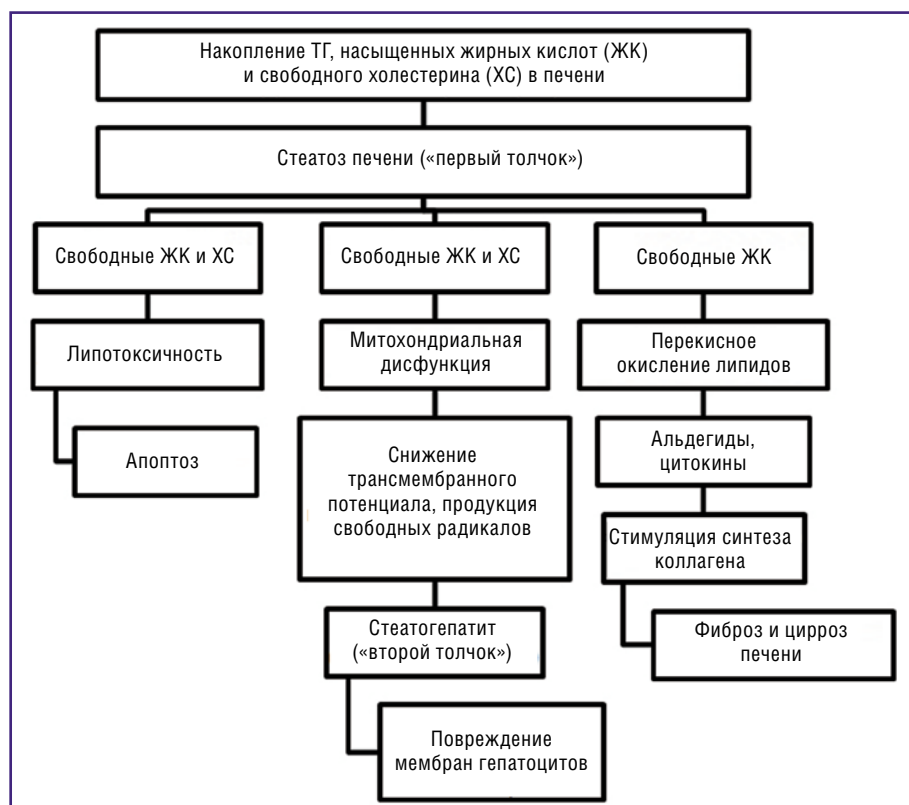


Рис. 2. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени [2]

мирование у данной категории пациентов патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [2–4]. Более того, по мнению ряда авторов при длительном существовании метаболических расстройств возникают изменения микрофлоры ЖКТ, что может оказать негативное влияние на моторику пищеварительной трубки, клинически проявляясь в виде абдоминального болевого синдрома [5–7].

Наиболее актуальными и грозными гастроэнтерологическими заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом, можно считать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая, по сути, является одним из ранних и важных проявлений нарушений метаболизма, и хронический запор, который рассматривается как фактор риска развития колоректального рака. Рассмотрим механизмы формирования этих гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома более подробно.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Развитие НАЖБП на ранних стадиях формирования метаболического синдрома обусловлено едиными механизмами нарушения обменных процессов, основные роли в котором играют абдо-

минальное (висцеральное, центральное) ожирение и инсулинорезистентность [8]. Патогенез НАЖБП неразрывно связан с метаболическими нарушениями, в первую очередь с нарушениями липидного обмена и избыточным отложением триглицеридов в ткани печени, с изменением метаболизма желчных кислот, с цитокиновой агрессией (рис. 2) [2].

Из рис. 2 видно, что НАЖБП является предиктором сердечно-сосудистых событий и по праву может рассматриваться в качестве гастроэнтерологического критерия метаболического синдрома [9, 10].

Кишечный дисбиоз и нарушения моторики пищеварительной трубки

На сегодняшний день ни для кого не секрет, что нарушения кишечной микрофлоры сопутствуют многим заболеваниям внутренних органов. Влияние измененной микрофлоры ЖКТ на развитие метаболических нарушений крайне велико, ведь в норме микрофлора пищеварительной трубки активно участвует в обмене жиров и углеводов, способствуя поддержанию уровня глюкозы и холестерина в пределах референтных значений, а также обеспечивает адекватную моторику ЖКТ. Влияние кишечной микрофлоры на моторную активность

кишечника можно объяснить несколькими механизмами [3, 4]:

- 1) короткоцепочечные ЖК служат субстратом для микрофлоры кишечника, увеличивая ее биомассу;
- 2) микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита;
- 3) короткоцепочечные ЖК снижают pH и увеличивают осмотическое давление в просвете кишки;
- 4) выделение газа, что ускоряет транзит;
- 5) увеличение содержания некоторых короткоцепочечных ЖК может стимулировать мышечную стенку;
- 6) стимуляция образования холецистокинина;
- 7) снижение порога ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию.

В условиях дисбиоза кишечника начинают развиваться как метаболические, так и моторные нарушения, что в результате способствует прогрессированию изменений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, что неизбежно приведет к ухудшению метаболических нарушений у пациентов, развитию нарушений стула и других симптомов кишечной диспепсии, таким образом формируя порочный круг [3, 4]. Следовательно, крайне важным является своевременное выявление и коррекция дисбиотических изменений и нарушений моторики ЖКТ с восстановлением суточного ритма работы пищеварительной трубки у пациентов с метаболическим синдромом [11].

Наряду с модификацией диеты и образа жизни, крайне важным является поиск эффективных препаратов для терапии начальных проявлений метаболического синдрома, к которым можно отнести НАЖБП (гепатопротекторов с комплексным действием — например, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)), а также коррекция сопутствующих нарушений моторики ЖКТ (спазмолитиков).

Препараты УДХК обладают целым рядом эффектов, стабилизирующих обмен веществ и обеспечивающих нивелирование метаболических нарушений. Этими эффектами являются гепатопротективный, мембраностабилизирующий, цитопротективный, антифибротический, антиапоптический, антиоксидантный, гиполлипидемический, антихолестатический, иммуномодулирующий, антипролиферативный, антилиггенный, противовоспалительный, дезинтоксикационный [12].

Опыту использования УДХК как лекарственного средства более 100 лет. Препараты на основе этой «волшебной» кислоты показали высокую эффективность и безопасность при широком спектре заболеваний внутренних органов. Высокоперспективным методом считается на сегодняшний день использование УДХК именно при НАЖБП, поскольку в этом случае происходит не только восстановление структуры и функции печени, но и улучшается течение ассоциированных с патологией печени метаболических расстройств (ожирение, дислипидемия, оксидативный стресс) [13, 14]. Следовательно, прием препаратов УДХК позволяет предотвратить прогрессирование гастроэнтерологических предикторов метаболического синдрома, а также замедляет прогрессирование собственно метаболического синдрома и способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Универсальный гепатопротектор Эксхол выпускается в дозе 500 мг в форме делимой таблетки, что позволяет гибко дозировать лекарственное вещество и сократить количество принимаемых таблеток, что, несомненно, повышает приверженность пациентов к лечению.

Мебеверин уже более 50 лет применяется в терапии патологии заболеваний кишечника и желчевыводящих путей. Он является блокатором натриевых каналов в мембране миоцитов, что приводит к нарушению тока ионов натрия в клетку, с другой стороны, ионы кальция также не проникают через мембрану, в результате мышечные волокна перестают сокращаться — достигается мощный спазмолитический эффект. К позитивным свойствам мебеверина относится то, что он, расслабляя гладкую мускулатуру ЖКТ при спазме, нормализует его моторику, предупреждая такое тяжелое побочное действие, как атония кишки. Селективный спазмолитик Спарекс создан с применением уникальной технологии матричного высвобождения лекарственного вещества, что обеспечивает необходимую концентрацию лекарства в течение 12 часов, удобную схему приема (2 раза в сутки утром и вечером) и хорошую переносимость препарата.

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность приема универсального гепатопротектора на основе урсодезоксихолевой кислоты Эксхол 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина Спарекс 200 мг у пациентов с метаболическим синдромом.

Критерии метаболического синдрома ВНОК (2009) [15]		
Критерии	Патология	Характеристика
Основной критерий	Центральный (абдоминальный) тип ожирения	Окружность талии: женщины: > 80 см мужчины: > 94 см
Дополнительные критерии	Артериальная гипертензия	Артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст.
	Повышение уровня триглицеридов (ТГ)	≥ 1,7 ммоль/л
	Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	Женщины: < 1,2 ммоль/л Мужчины: < 1,0 ммоль/л
	Повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)	> 3,0 ммоль/л
	Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л
	Гипергликемия натощак	Глюкоза в крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 70 пациентов с метаболическим синдромом, согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2009 г., необходимо наличие основного критерия — абдоминального ожирения — и любых двух дополнительных критериев (таб.).

Схема терапии

Все пациенты в зависимости от преобладающих жалоб и варианта последующей терапии были разделены на две группы и четыре подгруппы, представленные ниже:

1. Первая группа — пациенты с метаболическим синдромом, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей (тяжесть или дискомфорт в правом подреберье, горечь во рту, тошнота, сонливость), а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и/или гепатомегалия, деформация и/или утолщение стенки желчного пузыря, присутствие осадка и/или хлопьев в желчи.

А. Первая подгруппа (15 пациентов) — больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали урсодезоксихолевую кислоту (препарат Эксхол 500 мг) перорально в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Б. Вторая подгруппа (15 пациентов) — больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

2. Вторая группа — пациенты с метаболическим синдромом, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии (боли по ходу петель толстой кишки, метеоризм, урчание в животе, различные варианты нарушений стула).

А. Третья подгруппа (20 пациентов) — больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин (препарат Спарекс) перорально в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки за 20 минут до еды в течение 1 месяца.

Б. Четвертая подгруппа (20 пациентов) — больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

Всем пациентам до и после лечения проводился стандартизированный опрос для оценки характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Пациентам первой группы дополнительно проводилось УЗИ органов брюшной полости, расширенный биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин). Пациентам второй группы дополнительно выдавался опросник для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли, проводилась фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Опросник GSRS состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).

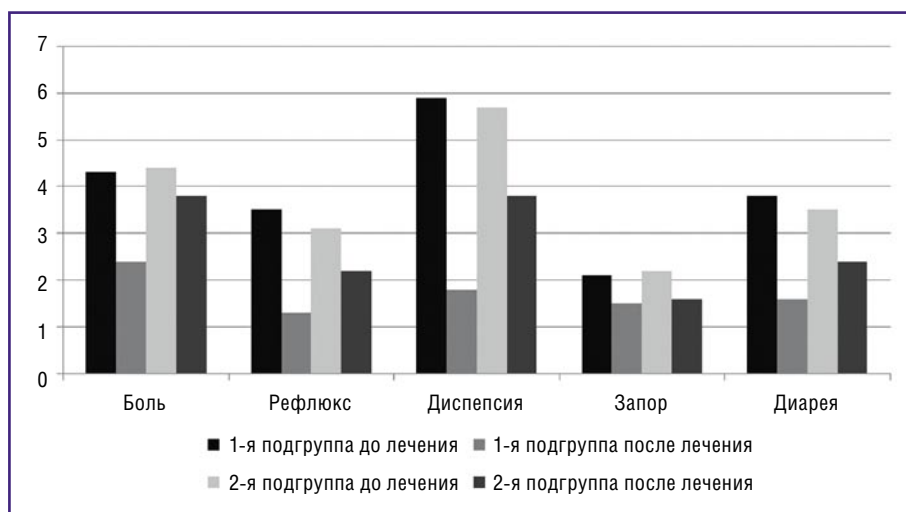


Рис. 3. Сравнительные результаты опросника GSRS пациентов с метаболическим синдромом в первой (прием препарата Эксхол 500 мг) и второй подгруппах до и после лечения

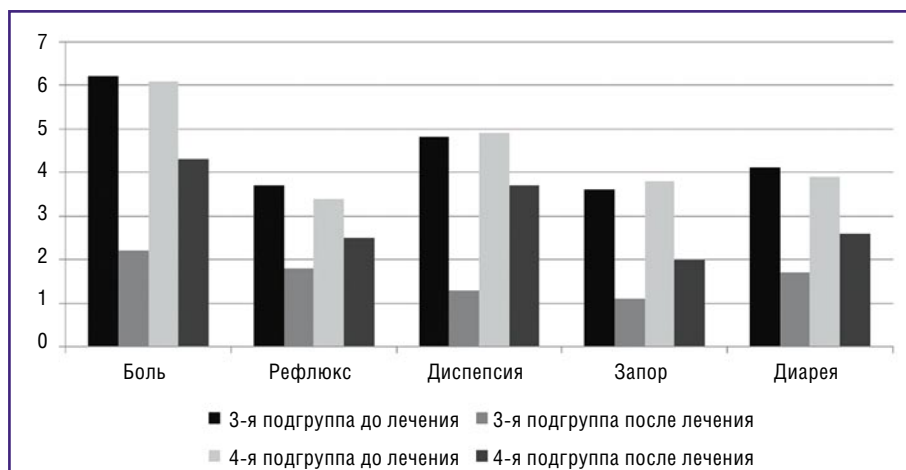


Рис. 4. Сравнительные результаты опросника GSRS в третьей (прием препарата Спарекс 200 мг) и четвертой подгруппах пациентов до и после лечения

5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни [16].

Результаты

Исходно у пациентов первой группы ($n = 30$, пациенты с метаболическим синдромом, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей) наиболее выраженными являлись признаки диспепсии, преобладавая над проявлениями абдоминальной боли. В биохимическом анализе крови у всех пациентов были выявлены изменения: у 37% ($n = 11$) больных зарегистрированы повышение уровня АЛТ, у 83% ($n = 25$) — изменения липидограммы (повышение триглицеридов и/или липопротеидов низкой плотности и/или понижение липопротеидов

высокой плотности), у 23% ($n = 7$) — повышение уровня глюкозы натощак. По данным УЗИ у 100% ($n = 30$) больных этой группы выявлялось увеличение эхогенности печени (стеатоз), у 20% ($n = 6$) определялась гепатомегалия, у 70% пациентов ($n = 21$) имело место утолщение стенок желчного пузыря и наличие осадка или хлопьев в желчи.

До лечения у пациентов второй группы ($n = 40$, пациенты с метаболическим синдромом, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии) в клинической картине преобладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной шкале интенсивности боли $6,8 \pm 1,7$ см в третьей подгруппе и $6,9 \pm 2,1$ см в четвертой подгруппе. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, которые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было.

После лечения у пациентов первой подгруппы имело место более быстрое и значимое уменьшение жалоб по сравнению со второй подгруппой (рис. 3).

После лечения у пациентов третьей подгруппы (прием препарата Спарекс 200 мг) имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению с четвертой подгруппой (рис. 4), а также существенное снижение интенсивности боли по визуальной шкале (рис. 5).

По данным биохимического анализа крови в первой подгруппе наблюдалась нормализация уровня АЛТ, ТГ, ЛПНП. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалось исчезновение осадка и хлопьев в желчи, однако достоверного уменьшения признаков стеатоза печени выявлено не было, что может быть связано с ограниченным периодом наблюдения (3 месяца).

При оценке нежелательных явлений у одного пациента в первой подгруппе имело место усиление тошноты со второго дня приема препарата Эксхол 500 мг, которое прошло самостоятельно, без изменения режима и схемы терапии на четвертый день. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что в успешной терапии метаболического синдрома очень важен комплексный подход, который позволит влиять на различные механизмы формирования метаболических нарушений и обеспечить высокую

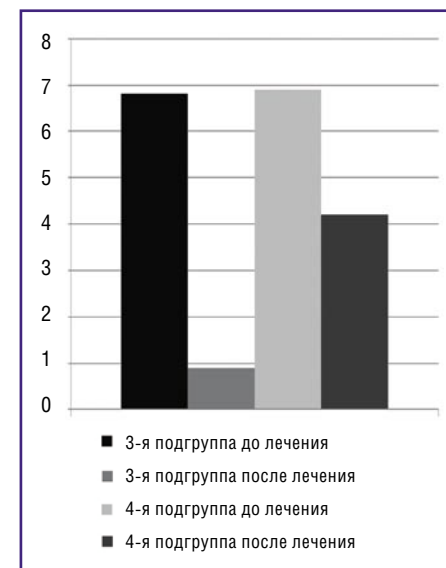


Рис. 5. Сравнительная оценка интенсивности боли по визуальной шкале в третьей (прием препарата Спарекс 200 мг) и четвертой подгруппах пациентов до и после лечения

эффективность лечения. Только в условиях комплексного подхода при непосредственном и активном участии врача и пациента возможно добиться результатов в терапии метаболического синдрома. Следует отметить, что очень важно стабилизировать работу печени для предотвращения прогрессирования НАЖБП от стадии стеатоза и стеатогепатита до фиброзных и цирротических изменений, что в отсутствие терапии может привести к усугублению метаболических нарушений и развитию сердечно-сосудистых катастроф. Также важна коррекция нарушений моторики ЖКТ, поскольку это способствует поддержанию эубиоза толстой кишки и, следовательно, обеспечивает не только купирование абдоминального болевого синдрома и симптомов кишечной диспепсии, но и значимое улучшение самочувствия и повышение качества жизни, а также препятствует прогрессированию метаболического синдрома. Учитывая патогенетическую обоснованность назначения препаратов на основе УДХК, применение препарата Эксхол 500 мг эффективно и может проводиться длительными курсами. Комплексная схема, включающая гепатопротектор (препарат на основе УДХК Эксхол) и спазмолитик (Спарекс), показала высокую эффективность и без-

опасность и может быть рекомендована в комплексной терапии метаболического синдрома. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
2. Балуюева Е. В., Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
3. Asrih M., Jornayvaz F. R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? // Molecular and Cellular Endocrinology. 2015. Vol. 15; 418 Pt 1: 55–65.
4. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2 (11). P. 901–910.
5. Барышникова Н. В., Фоминых Ю. А., Балуюева Е. В., Успенский Ю. П. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
6. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L. H., Marasco G., Taddia M., Colechia A. Gut microbiota and metabolic syndrome // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 21; 20 (43). P. 16079–16094.
7. Ussar S., Griffin N. W., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Softic S., Deng L., Bry L., Gordon J. I., Kahn C. R. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome // Cell Metab. 2015. Vol. 1; 22 (3). P. 516–530.
8. Успенский Ю. П., Балуюева Е. В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 41–45.
9. Дранкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 5. С. 645–665.
10. Bellentani S., Dalle G. R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach // Hepatology. 2008. № 47. P. 746–754.
11. Шемеровский К. А. Хрономедицинский подход к метаболическому синдрому // Russian Biomedical Research. 2017. Т. 2, № 3. С. 40–44.
12. Раихельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор. Ру. 2015. № 12 (113). С. 50–55.
13. Зиновьева Е. Н., Мехтеев С. Н., Мехтеева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1–6.
14. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // J. Hepatology. 2015. Vol. 62. № 6. P. 1398–1404.
15. Мычка В. Б., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Доктор. ру. 2010. № 3 (54). С. 15–18.
16. Опросник GSRs (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ) [электронный ресурс]. URL: <https://medlec.org/lek-194496.html> (дата обращения 06.07.2018).

Спарекс®

Быстро и надолго снимает боль и дискомфорт в животе



Селективный спазмолитик с уникальным высвобождением лекарственного вещества¹



Действует через 15 минут и в течение 12 часов^{1,2}



Разрешен с 12 лет¹

1. Инструкция по применению препарата
2. Eisenburg J., Kruis W., 1978; Connel A.M. 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.
реклама



КАНОНФАРМА
продакшн

www.canonpharma.ru

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Кишечный микробиом

как терапевтическая мишень в лечении хронической неалкогольной болезни печени

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Захарова, кандидат медицинских наук

Т. Ю. Грачева, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

Резюме. Поскольку стандартные диетические изменения и изменения образа жизни и патогенно-ориентированные методы лечения неалкогольной жировой болезни печени часто неэффективны, необходимы новые подходы, направленные на другие мишени. В условиях, связанных с поврежденным кишечным барьером («протекающая кишка»), оси «кишка—печень» можно улучшить естественные взаимодействия между кишечными бактериями и пептическими рецепторами, тем самым способствуя следующему каскаду событий: окислительный стресс, резистентность к инсулину, воспаление печени и фиброз. В статье также обсуждается возможность модуляции микробиоты кишечника пробиотиками.

Ключевые слова: пробиотики, кишечная микробиота, синдром избыточного бактериального роста, неалкогольная жировая болезнь печени.

Intestinal microbiom as a therapeutic target in treatment of chronic non-alcoholic fat liver disease

E. Yu. Plotnikova, Yu. V. Zakharova, T. Yu. Gracheva

Abstract. While standard diets, changes in the way of life, and pathogenically oriented methods of treatment of non-alcoholic fat liver disease are often ineffective, it is necessary to develop new approaches aimed to other targets. Under the conditions of damaged intestinal barrier (“leaking bowel”), and bowel- liver axis, it is possible to improve natural interaction between the intestinal bacteria and peptic receptors, which contributes to the following course of events: oxidative stress, insulin-resistance, liver inflammation and fibrosis. The article also highlights possibility of intestinal microbiota modulation with probiotics.

Keywords: probiotics, intestinal microbiota, syndrome of excessive bacterial growth, non-alcoholic fat liver disease.

И даже обнаружил у бактерий
Немало суеверий.
Ту каплю, где живут они,
Считают эти крошки центром мира,
Подобного себе придумали кумира,
Решили: капля их — важнейшее звено,
Погибнет мир с ней заодно... Смешно?
Но в сущности мы столь же эфемерны,
Масштабы же Вселенной непомерны,
И, право, не могу сказать я, чтобы
Мы, люди, значили в ней больше, чем микробы.
Пьер Лашамбоди [1]

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени, становясь серьезной

проблемой общественного здравоохранения в результате эпидемии ожирения, нездоровых диетических моделей и малоподвижного образа жизни [2, 3]. НАЖБП представляет собой широкий спектр состояний, связанных с отложением жира в печени, который варьируется от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени [4, 5]. Патогенез НАЖБП оста-

ется до конца неясным. Первоначальные теории, касающиеся его развития, были основаны на «гипотезе двух ударов (хитов)», где «первый удар» включает в себя накопление липидов в печени, а резистентность к инсулину является ключевым фактором, способствующим развитию стеатоза печени [6]. Окислительный стресс, сопровождаемый перекисным окисле-

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

нием липидов, а также действие провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α), адипокины и митохондриальная дисфункция инициируют второй удар, который прогрессирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита [7–11]. В обзорной статье Downman и соавт. описывают дополнительный компонент или «третий удар», который также играет роль в патогенезе НАЖБП. Этот «третий удар» вызван окислительным стрессом, который ингибирует репликацию зрелых гепатоцитов, приводя к увеличению количества овальных печеночных клеток [12]. При воздействии на печень различных повреждающих факторов нарушается целостность паренхимы и одновременно блокируется регенерация гепатоцитов. На этом фоне в перипортальных областях наблюдается интенсивная пролиферация мелких клеток с узким ободком цитоплазмы и овальным ядром. Эти клетки называют овальными клетками. Очень часто овальные клетки отождествляют со стволовыми клетками печени — «putative hepatic stem cells» [13].

Эндогенный фактор, который «наносит третий удар» и приводит к развитию НАЖБП, представляет собой микробиоту кишечника [14]. НАЖБП может быть связана с синдромом бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), при котором повреждение печени вызывают липополисахариды (ЛПС) и ФНО- α кишечного происхождения. Было высказано предположение, что измененная микрофлора кишечника увеличивает повреждение печени эндотоксинами, способствуя тем самым формированию стеатогепатита [15]. Возможные механизмы, описанные Solga и Diehl, включают «бактериальный рост, высвобождение ЛПС-составляющей грамотрицательных бактерий и нарушение целостности кишечного барьера, что приводит к увеличению поглощения эндотоксинов» [16]. Таким образом, манипуляция кишечной флорой может стать новой терапевтической стратегией в управлении НАЖБП. Пробиотики могут модулировать кишечную флору и влиять на ось «кишка–печень». Имеющиеся данные показывают, что пробиотики могут влиять на слизистую оболочку кишечника, уменьшая ее воспаление и восстанавливая ее нормальную функцию [17, 18]. Целью данной обзорной статьи является обобщение использования пробиотиков при НАЖБП, с акцентом внимания на их механизмы

действия и эффективность, как одного из основных терапевтических вариантов лечения НАЖБП.

Кишка и печень тесно связаны, образуя ось «кишка–печень» [15]. Взаимодействие по этой оси зависит от двух факторов: неповрежденных кишечника и печени, способных к нормальным иммунологическим реакциям, а также к адекватному метаболизму эндогенных и экзогенных соединений [19]. Слизистая оболочка кишечника служит защитным барьером, который помогает предотвратить системное распространение бактерий и эндотоксинов, большинство из которых являются ЛПС клеточных стенок грамотрицательных бактерий [20]. Однако при определенных условиях этот кишечный барьер нарушается, что приводит к увеличению количества бактерий и эндотоксинов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), вследствие чего патогены достигают системных органов и тканей, этот процесс называется бактериальной транслокацией [21]. Незначительная эндотоксемия кишечного происхождения, как правило, присутствует в портальной системе, выступая в качестве идеального маршрута транспортировки в печень для кишечных бактерий и ЛПС. В нормальных условиях эта эндотоксемия быстро «очищается» ретикулоэндотелиальной системой печени [22–25]. Однако на фоне патологии печени или при длительном воздействии ЛПС, которые являются гепатотоксинами, запускается каскад морфологических и функциональных изменений в печени, вызывая острый воспалительный ответ и увеличение количества полиморфноядерных клеток. Эти нейтрофилы выделяют реактивные кислородные метаболиты, протеазы и другие ферменты с прогрессирующим повреждением печени [26]. Таким образом, изменение кишечной микробиоты определяет растущий интерес к потенциалу использования пробиотиков в качестве эффективного лечения НАЖБП [27].

Пробиотики первоначально определялись как «микроорганизмы, вызывающие рост других микроорганизмов», а затем как «живые микроорганизмы, которые при потреблении в достаточных количествах приводят к преимуществам для здоровья хозяина» [28]. Большинство пробиотических продуктов сегодня разработаны с использованием *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* и других молочнокислых бактерий, таких как

Lactococci и *Streptococci*. Другие перспективные пробиотические штаммы включают бактериальные роды *Bacillus*, *Escherichia* и *Propionibacterium* и некоторые другие дрожжевые роды, главным образом *Saccharomyces*. Пробиотики обычно считаются безопасными для здоровья человека, имея ограниченные побочные эффекты [29]. Несколько видов и штаммов *Lactobacilli*, включая *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus helveticus*, широко изучены в профилактике заболеваний человека и животных. Эти пробиотические виды способны изменять популяцию микроорганизмов в кишечной микробиоте и контролировать функционирование экосистемы кишечной микробиоты. В более ранних исследованиях были получены значительные доказательства клинических испытаний пробиотиков в моделях животных и человека, которые продемонстрировали их пригодность для лечения различных заболеваний.

Микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны:

- быть непатогенными и нетоксичными;
- выживать в кишечнике;
- сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения;
- состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам;
- не должны угнетать нормальную микрофлору кишечника;
- иметь человеческое происхождение;
- иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам);
- быть полезными для иммунной системы и здоровья человека в целом [30, 31].

Пробиотики были предложены в качестве профилактики и лечения хронического повреждения печени, поскольку они предотвращают бактериальную транслокацию и эпителиальную инвазию, а также ингибируют адгезию слизистой оболочки бактерий и продуцирование антимикробных пептидов при уменьшении воспаления и стимуляции иммунитета хозяина [32, 33]. Согласно обзорной статье, опубликованной в 2011 г., высококачественные доклинические исследования

ния и несколько рандомизированных контролируемых исследований поддерживали терапевтическое использование пробиотиков при заболеваниях печени [17].

Назначение пробиотиков пациенту с НАЖБП направлено на восстановление нормальной флоры кишечника и тем самым на уменьшение воспаления печени. Ниже мы приведем научные доводы и результаты ряда исследований, которые обосновывают лечение пациентов с НАЖБП пробиотиками. Большинство исследований, опубликованных в прошлом, показали, что такие параметры, как индекс массы тела (ИМТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР), триглицериды (ТГ) и радиологические исследования печени, значительно различаются между экспериментальными группами пациентов (теми, кто получил пробиотики) и группами сравнения. Метаанализ этих параметров во всех исследованиях также продемонстрировал значительную изменчивость (гетерогенность) [34].

Alisi и соавт. [35] использовали восемь различных штаммов бактерий у детей, а Shavakhi и соавт. [36] сравнили использование метформина в сочетании с пробиотиками против метформина (монотерапия) и его влияние на воспаление печени. Они обнаружили, что метформин при использовании в сочетании с пробиотиками был значительно эффективнее, чем только метформин для снижения воспаления печени.

Loguercio и соавт. впервые доказали, что лечение пробиотиками может улучшить некоторые параметры повреждения и функции печени у пациентов с различными типами хронических заболеваний печени, включая 10 мужчин с гистологически подтвержденной НАСГ. Пациентам была дана смесь, содержащая различные виды бактерий (*L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *B. lactis*, *B. breve*) в сочетании с фруктоолигосахаридами (FOS), витаминами (В₆, В₂, В₉, В₁₂, D₃, С, К) и минералами (цинк и железо) в течение 2 месяцев с последующим наблюдением в течение 1 месяца. В результате лечения наблюдалось снижение уровней аминотрансфераз, маркеров окислительного стресса (малонового диальдегида и 4-гидроксинонена) и ФНО-α у пациентов с НАСГ [15].

Через три года та же группа исследователей опубликовала еще одно наблюдение с большим количеством участников (22 пациента с гистологически подтвержденной НАСГ), которые получали пробиотик VSL#3 (смесь, содержащая 450 млрд бактерий различных видов (*Streptococcus thermophilus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* и *L. bulgaricus*)) в дозе 2 саше два раза в день в течение 3 мес. Результаты подтверждают выводы предыдущего исследования, так как авторы наблюдали улучшение уровня сывороточных маркеров перекисного окисления липидов малонового диальдегида и 4-гидроксинонена, а также S-нитрозотиола [37].

Последовательные эффекты наблюдались также у пациентов с ожирением с НАЖБП путем введения пробиотиков, таких как *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG [38] и смешанных бактерий *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus* [39]. В двойном слепом плацебо-контролируемом экспериментальном исследовании 20 детям с ожирением (средний возраст $10,7 \pm 2,1$ года) с гипертрансаминаземией и ультрасонографической (US) яркой печенью назначали 8-недельное пробиотическое лечение. Десять человек ежедневно получали 12 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ) *L. rhamnosus* штамм GG, а 10 детей получали плацебо. После пробиотического лечения наблюдалось значительное снижение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и антипептидогликан-полисахаридных антител; однако не было отмечено изменений в ИМТ и структуре висцерального жира [38].

В двойном слепом клиническом исследовании, проведенном у 28 взрослых с подтвержденным биопсией НАСГ, Alleg и соавт. оценивали влияние лечения с применением смеси пробиотиков. Пациенты были рандомизированы для приема *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* (1 таблетка ежедневно, содержащая 500 млн КОЕ) в течение 3 месяцев или 1 таблетки плацебо (120 мг крахмала). В пробиотической группе уровень сывороточного содержания АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) снижались после лечения. В группе плацебо все биохимические параметры печени остались неизменными. Антропометрические параметры и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний остались неизменными в обеих группах [39].

В 2012 г. было опубликовано исследование, в котором были проанализированы результаты гистологии печени до и после синбиотического лечения группы из 66 пациентов с НАСГ. Субъекты были случайным образом и в равной степени разделены на две группы, получавшие *B. longum* с олигофруктозой и модификацией образа жизни против изменения образа жизни без синбиотика. Биопсия печени выполнялась в начале и повторялась после 24 недель лечения. Наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного уровня ФНО-α, С-реактивного белка, АСТ, НОМА-ИР и эндотоксина в группе *B. longum* с FOS и модификацией образа жизни по сравнению с людьми, которые подверглись только модификации образа жизни. Аналогично было показано значительное уменьшение стеатоза и индекса активности НАСГ [40].

Китайские исследователи продемонстрировали 20 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, у которых пробиотическое лечение было эффективным в уменьшении стеатоза печени, измеряемом при магнитно-резонансном исследовании в динамике. Субъекты были рандомизированы для получения пробиотической формулы Lepicol (*L. plantarum*, *L. deslbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. bifidum*) (n = 10) или группу сравнения (n = 10) в течение 6 мес. Результаты показали снижение внутрипеченочных триглицеридов в пробиотической группе (p = 0,034) и никаких изменений в группе сравнения. Кроме того, у большинства пациентов (n = 6) пробиотической группы ТГ снижались более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, тогда как такое же снижение наблюдалось только у 2 субъектов группы сравнения (p = 0,170). Пробиотическая группа также продемонстрировала более высокое снижение уровня АСТ (p = 0,008). Однако существенных изменений в ИМТ, окружности талии и уровня глюкозы и липидной сыворотки не наблюдалось [41].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование было проведено в качестве экспериментального исследования с участием 52 пациентов с НАСГ. Субъекты принимали два раза в день в течение 28 недель либо синбиотик (n = 26), либо плацебо-капсулу (n = 26) для оценки влияния на показатели фиброза печени (опре-

МАКСИЛАК®

СИНБИОТИК
(ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК)

**1 КАПСУЛА
В СУТКИ**

4,5 МЛРД
КОЕ
В КАЖДОЙ КАПСУЛЕ

9 ШТАММОВ
ЖИВЫХ БАКТЕРИЙ



**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ**

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА КАПСУЛЫ MURE®
НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

www.maxilac.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

деляемые эластографией), сывороточные уровни ферментов печени и воспалительные маркеры. Обе группы придерживались сбалансированной диеты и рекомендаций по физической активности. В результате исследования синбиотическая группа продемонстрировала улучшение по следующим маркерам: АСТ, АЛТ, ГГТП, высокочувствительный С-реактивный белок, ФНО- α , общий ядерный фактор κ B и показатели фиброза со значительными различиями по сравнению с группой плацебо [42].

Влияние пробиотиков на воспаление

Воспаление может развиваться в результате влияния как внутренних, так и внешних факторов. Агрессивность патогенных бактерий может ослабить барьерную функцию слизистой оболочки и обеспечить проникновение бактериальных компонентов в организм. «Эти компоненты затем попадают в печень, а печень отвечает воспалением» [43]. Пробиотики приносят пользу здоровью хозяину с помощью уменьшения инвазии провоспалительных агентов из кишечника в организм. Бактериальный фагоцитоз и клиренс наиболее присущи макрофагам печени, так называемым клеткам Купфера [44]. Согласно Racanelli и Rehmann, эти клетки Купфера при воздействии ЛПС или других бактериальных производных, таких как липопептиды, неметилованная ДНК и двухцепочечная РНК, опосредуют воспалительный ответ через провоспалительные цитокины, хемокины и реакционноспособные метаболиты кислорода и азота, которые влияют на ткань печени, вызывая ее повреждения [45]. Как объясняет G. L. Su, эти микробные производные вызывают провоспалительные эффекты, опосредованно через определенный класс рецепторов, называемых Toll-подобными рецепторами (TLR). TLR обнаруживают молекулярные маркеры, полученные из патогенов, и регулируют врожденные иммунные ответы хозяина [45]. TLR экспрессируются во многих типах печеночных клеток, включая клетки Купфера, гепатоциты и звездчатые клетки (HSC). Чрезвычайно мощные эффекты TLR на воспаление и их экспрессию в печени, а также воздействие печеночных лигандов TLR из кишечника свидетельствуют о том, что TLR действуют как промежуточное звено между воспалением, повреждением и фиброзом печени.

Микробиота кишечника и TLR представляют собой основную связь между воспалением и регенерацией в печени. Среди многих различных TLR TLR₄ играет важную роль в развитии воспаления и повреждения при алкогольной и неалкогольной болезни печени [45]. TLR₄ ассоциируется с CD₁₄ (мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, компонент рецепторного комплекса CD₁₄/TLR₄/MD₂, распознающего ЛПС) на поверхности клетки, чтобы инициировать индуцированную ЛПС передачу сигнала, в частности, активацию ядерного фактора κ B (NF κ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла), и последующее продуцирование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и циклооксигеназа-2 [45, 46]. Как объяснил A. S. Baldwin Jr., активация TLR₄ с помощью ЛПС индуцирует мощный внутриклеточный воспалительный каскад с участием митоген-активированных протеинкиназ. Устранение ингибитора субъединицы NF κ B-киназы- β (IKK- β) позволяет NF κ B транслоцировать в ядро, где он вызывает экспрессию генов, участвующих в определенных воспалительных реакциях, продуцирующих ФНО- α и ИЛ-1 β [47]. Пробиотики обладают несколькими противовоспалительными эффектами, которые могут способствовать их клиническим преимуществам при НАЖБП [16]. Основываясь на объяснениях различных исследователей, эти эффекты включают в себя:

- конкуренцию с патогенными бактериями в получении питательных веществ [17];
- модификацию воспалительных путей, вызванных избыточным кишечным бактериальным ростом, путем изменения цитокинового профиля [48];
- улучшение функции кишечного барьера посредством модуляции белковой части клеточного цитоскелета [49, 50];
- повышение целостности кишечного эпителия путем обеспечения необходимыми питательными веществами, особенно среднецепочечными жирными кислотами, которые ингибируют апоптоз;
- прямое ингибирование продуцирования провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α [51];

- индукция противовоспалительных реакций в кишечном эпителии клеточно-лейкоцитарных факторов [52];
- стимуляция высвобождения IgA [53].

Роль пробиотиков в коррекции инсулинорезистентности

Инсулинорезистентность играет решающую роль в патогенезе НАЖБП и НАСГ [54]. Кроме того, предлагаемая роль инсулинорезистентности в развитии стеатоза состоит в индукции воспаления и повреждения гепатоцитов. Эндотоксемия кишечной флоры в кишечнике связана с развитием резистентности к инсулину, особенно с помощью системы CD₁₄ дифференцировки ЛПС-TLR₄-моноцитов [55–57], хотя это доказательно в значительной степени было получено на животных моделях, в одном из исследований были зафиксированы повышенные уровни ЛПС в плазме у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с контрольной группой [58]. Деконтаминация или модификация синдрома избыточного бактериального роста, вызывающие снижение продуцирования провоспалительных цитокинов, приводят к снижению концентрации инсулина натощак и снижению резистентности к инсулину [51, 59]. Было показано, что введение пробиотиков снижает уровень глюкозы в крови с помощью независимого от инсулина механизма в модели крыс с диабетом [60].

Пробиотики как вариант антифибротической терапии

Хроническое повреждение печени характеризуется развитием фиброза в печени, поскольку повторное и непрерывное повреждение клеток печени вызывает активацию HSC, которые являются основной матрицей, продуцирующей коллагеновые клетки при фиброзе печени [61]. Повышенное поступление эндотоксинов кишечных бактерий в портальную систему приводит к активации клеток Купфера, которые индуцируют выработку ТФР- β и последующую активацию HSC, приводя к формированию фиброза печени. Кроме того, являясь основными прекурсорами миофибробластов, HSC также являются «преобладающими мишенями, через которые TLR₄-лиганды способствуют фиброгенезу» [43, 62]. HSC могут также играть важную роль в создании воспалительного каскада печени, связанного с эндотоксемией [63, 64]. TLR₄ активирует не только клетки Купфера, но и HSC; в то время как

клетки Купфера участвуют в фиброгенезе посредством продуцирования провоспалительных и профиброгенных медиаторов, HSC, как указано, являются основным источником внеклеточной матрицы в фиброзном процессе [65]. Активированные HSC очень чувствительны к ЛПС через TLR₄-зависимый путь [64]. В HSC ЛПС индуцируют продукцию С-С-рецептора хемокина-2 и ИЛ-8, что активирует транскрипционные факторы NF- κ B и c-Jun (теперь известный как транскрипционный фактор α P1) через TLR₄, что указывает на то, что ЛПС оказывают прямое воздействие на HSC в процессе фиброгенеза [64].

Пробиотики в лечении НАЖБП у людей

Предварительные данные показали, что как VSL#3, так и синбиотик (комбинация пробиотиков/пребиотиков), назначаемый пациентам с НАЖБП в течение двух-трех месяцев, улучшали уровни ферментов печени, ФНО- α и маркеров окислительного стресса [37]. Два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования показали значительное снижение активности аминотрансфераз в печени на фоне приема пробиотиков у детей [38] и у взрослых [39]. Malaguarnera и соавт. также продемонстрировали, что пероральное введение *B. longum* с фруктоолигосахаридами в сочетании с модификацией образа жизни улучшало профиль сывороточных аспаратаминотрансфераз, холестерина липопротеинов низкой плотности, ФНО- α и эндотоксинов, одновременно уменьшая резистентность к инсулину, уровень стеатоза и индекс активности НАСГ [40]. Эти многообещающие результаты в значительной степени свидетельствуют о большой пользе использования пробиотиков при лечении НАЖБП.

В качестве препарата выбора для комплексной терапии НАЖБП/НАСГ можно рекомендовать Максилак® — синбиотик, который содержит 9 культур кишечных бактерий в концентрации 4,5 млрд КОЕ. Сегодня это самый высокодозный пробиотический продукт в России. Содержащиеся в составе Максилак® лактобактерии подавляют рост патогенной микрофлоры, перерабатывают лактозу до простых сахаров, что полезно для лиц с лактазной ферментной недостаточностью, непереносимостью молока и молочных продуктов. Бифидобактерии, которые также входят в состав Максилак®, поддерживают нормальные процессы при-

стеночного пищеварения, подавляют рост патогенной микрофлоры, способствуют стимулированию иммунитета и снижению pH пищевой массы. Пребиотик олигофруктоза стимулирует быстрое размножение полезных бактерий и тормозит развитие болезнетворных бактерий внешнего происхождения, уменьшает загрязнение кишечника токсинами и улучшает его работу, стимулирует перистальтику, служит для профилактики запоров, диареи, улучшения функций ЖКТ.

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

Авторы статьи провели микробиологическое исследование содержимого капсул Максилак®. Содержимое капсулы было посеяно на тиогликолевую среду. После культивирования при 37 °C в течение 24 часов отмечали бурный рост микроорганизмов, который характеризовался диффузным помутнением и образованием придонного осадка. Из среды был сделан мазок, окрашен по Граму. При микроскопическом изучении мазка по Граму установлено наличие трех морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «нероглифов», V-образно и короткими цепочками (предположительно род *Bifidobacterium*), а также тонких слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (предположительно род *Lactobacillus*), а также правильной шаровидной формы кокков, расположенных короткими цепочками и скоплениями (предположительно род *Streptococcus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было.

При бактериологическом контроле контаминации препарата установлено отсутствие роста на среде Эндо, питательном агаре с 9% хлоридом натрия и на среде Сабуро, т. е. препарат характеризовался отсутствием посторонней микрофлоры (кишечных палочек, грибов, стафилококков). Для определения содержания количества микроорганизмов в каждой капсуле использовали метод разведений. В одной дозе препарата содержится 20×10^{10} КОЕ бактерий, т. е. не меньше заявляемого производителем количества. При этом высокая концентрация бактерий *in vitro* (в 6 раз выше, чем указано в документации), вероятно, обусловлена стимулирующим действием олигофруктозы. Кислотообразующая способность бактерий составила 124,20 Т. В целом адгезивная способность была хорошей, так как индекс адгезии равен 3,61.

Провели определение чувствительности к антибиотикам всего консорциума бактерий, без выделения чистых культур. Установлено, что бактерии были резистентны к следующим антибиотикам: имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину, офлоксацину. Консорциум бактерий был чувствителен к ципрофлоксацину, левофлоксацину, спарфлоксацину, рокситромицину, меропенему, гентамицину, амикацину.

Таким образом, Максилак® характеризуется следующими микробиологическими признаками: содержание бактерий в 1 дозе препарата составило не менее 20×10^9 КОЕ/г, консорциум включает микроорганизмы рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*. Консорциум бактерий обладал устойчивостью к антибиотикам группы β -лактамов (имипенему, цефтазидиму, цефазолину, амоксициллину) и к офлоксацину, что позволяет назначать Максилак® во время приема соответствующих антибиотиков [66].

Учитывая описанные выше доказательства относительно возможной фундаментальной роли микробных факторов, полученных из кишечника, в развитии и/или прогрессировании НАЖБП, логическое утверждение состоит в том, что модификация микробиоты кишечника может благотворно влиять на это патологическое состояние. Осложнения заболевания печени потенциально могут быть уменьшены путем изменения микробиоты как количественно, так и качественно. Пробиотики безопасны, недороги и не имеют известных побочных эффектов при длительном

применении, а добавление пробиотиков в управление НАЖБП/НАСГ представляется практической терапевтической стратегией. Поскольку различные пробиотические штаммы могут иметь разные эффекты, требуется дальнейшее понимание различных функций различных штаммов, а также их влияние на различные заболевания. ■

Литература

1. Сайт «Жемчужина мысли». <https://www.inpearls.ru/author/26504>.
2. Björnsson E. The clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease // *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2008; 54: 7–18.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221–1231.
4. Brunt E. M., Janney C. G., Di Bisceglie A. M., Neuschwander-Tetri B. A., Bacon B. R. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 2467–2674.
5. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M., Brunt E. M., Cusi K., Charlton M. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology*. 2012; 142: 1592–1609.
6. Day C. Pathogenesis of steatohepatitis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002; 16: 663–678.
7. Farrell G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology*. 2006; 43: S99–S112.
8. McCullough A. J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 Suppl 1: S17–29.
9. Duvnjak M., Lerotić I., Barsić N., Tomasić V., Virović Jukić L., Velagić V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 4539–4550.
10. Kojima H., Sakurai S., Uemura M., Fukui H., Morimoto H., Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31: S61–66.
11. Solga S. F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen–liver interactions and possible role for probiotics // *J Hepatol*. 2003; 38: 681–687.
12. Downman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *QJM*. 2010; 103: 71–83.
13. Киясов А. П., Гумерова А. А., Тумова М. А. Овальные клетки — предполагаемые стволовые клетки печени или гепатоциты? // *Гены & Клетки*. 2006. Т. I, № 2, с. 55–58.
14. Farrell G. Is bacterial ash the flash that ignites NASH? // *Gut*. 2001; 48: 148–149.
15. Loguercio C., de Simone T., Federico A., Terracciano F., Tuccillo C., Di Chicco M. et al. Gut–liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage? // *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 2144–2146.
16. Solga S. F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen–liver interactions and possible role for probiotics // *J Hepatol*. 2003; 38: 681–687.
17. Iacono A., Raso G. M., Canani R. B., Calignano A., Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms // *J Nutr Biochem*. 2011; 22: 699–711.
18. Eslamparast T., Eghtesad S., Hekmatdoost A., Poustchi H. Probiotics and nonalcoholic fatty liver disease // *Middle East J Dig Dis*. 2013, Jul; 5 (3): 129–136.
19. Zeuzem S. Gut–liver axis // *Int J Colorectal Dis*. 2000; 15: 59–82.
20. Laflamme N., Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components // *FASEB J*. 2001; 15: 155–163.
21. Berg R. D., Garlington A. W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // *Infect Immun*. 1979; 23: 403–411.
22. Jacob A., Goldberg P., Bloom N., Degenshein G., Kozinn P. Endotoxin and bacteria in portal blood // *Gastroenterology*. 1977; 72: 1268.
23. Nolan J. P. Endotoxin, reticuloendothelial function, and liver injury // *Hepatology*. 1981; 1: 458–465.
24. Mathison J. C., Ulevitch R. J. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // *J Immunol*. 1979; 123: 2133–2143.
25. Ruiter D., van der Meulen J., Brouwer A., Hummel M., Mauw B., van der Ploeg J. et al. Uptake by liver cells of endotoxin following its intravenous injection // *Lab Invest*. 1981; 45: 38–45.
26. Jirillo E., Caccavo D., Magrone T., Piccigallo E., Amati L., Lembo A. et al. Review: The role of the liver in the response to LPS: experimental and clinical findings // *J Endotoxin Res*. 2002; 8: 319–327.
27. Compare D., Coccoli P., Rocco A., Nardone O., de Maria S., Carteni M. et al. Gut–liver axis: The impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22: 471–476.
28. Schrezenmeier J., de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition // *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 361 S–4 S.
29. He M., Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: The role of probiotics and prebiotics. 2017; 7 (1, article no. 54). DOI: 10.1186/s13578-017-0183-1.
30. Vanderhoof J. A., Whitney D. B., Antonson D. L., Hanner T. L., Lupo J. V., Young R. J. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children // *J Pediatr*. 1999; 135: 564–568.
31. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002. URL: <http://www.un.org/youthenvoy/2013/09/fao-food-and-agriculture-organization-of-the-united-nations/>.
32. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A., Cariello R., Tuccillo C., Cotticelli G. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases // *Dig Liver Dis*. 2011; 43: 431–438.
33. Frazier T. H., DiBaise J. K., McClain C. J. Gut Microbiota, Intestinal Permeability, Obesity-Induced Inflammation, and Liver Injury // *J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35: 14 S–20S.
34. Lavekar S., Raje D. V., Manohar T., Lavekar A. A. Role of Probiotics in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis Anurag // *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2017, Jul-Dec; 7 (2): 130–137.
35. Alisi A., Bedogni G., Bavieria G., Giorgio V., Porro E., Paris C., Giammaria P., Realì L., Anania F., Nobili V. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014, Jun; 39 (11): 1276–1285.
36. Shavakhi A., Minakari M., Firouzian H., Assali R., Hekmatdoost A., Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial // *Int J Prev Med*. 2013; 4: 531–537.
37. Loguercio C., Federico A., Tuccillo C., Terracciano F., D'Auria M. V., De Simone C., del Vecchio Blanco C. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases // *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 540–543.
38. Vajro P., Mandato C., Licenziati M. R., Franzese A., Vitale D. F., Lenta S., Caropreso M., Vallone G., Meli R. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52: 740–743.
39. Aller R., De Luis D. A., Izaola O., Conde R., Gonzalez Sagrado M., Primo D., de La Fuente B., Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011; 15: 1090–1095.
40. Malaguerrera M., Vacante M., Antic T., Giordano M., Chisari G., Acquaviva R., Mastrojeni S., Malaguerrera G., Mistretta A., Li Volti G. et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis // *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 545–553.
41. Wong V. W., Won G. L., Chim A. M., Chu W. C., Yeung D. K., Li K. C., Chan H. L. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study // *Ann Hepatol*. 2013; 12: 256–262.
42. Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhan M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 535–542.
43. Hakansson A., Molin G. Gut microbiota and inflammation // *Nutrients*. 2011; 3: 637–682.
44. Racanelli V., Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology*. 2006; 43: S54–S62.

45. Su G. L. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002; 283: G256–265.
46. Tobias P. S., Soldau K., Gegner J. A., Mintz D., Ulevitch R. J. Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14 // *J Biol Chem*. 1995; 270: 10482–10488.
47. Baldwin Jr. A. S. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights // *Annu Rev Immunol*. 1996; 14: 649–683.
48. Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C. et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function // *Gastroenterology*. 2001; 121: 580–591.
49. Resta-Lenert S., Barrett K. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) // *Gut*. 2003; 52: 988–997.
50. Ghosh S., van Heel D., Playford R. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? // *Gut*. 2004; 53: 620–622.
51. Li Z., Yang S., Lin H., Huang J., Watkins P. A., Moser A. B. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. 2003; 37: 343–350.
52. Haller D., Bode C., Hammes W., Pfeifer A., Schiffrin E., Blum S. Non-pathogenic bacteria elicit a differential cytokine response by intestinal epithelial cell/leucocyte co-cultures // *Gut*. 2000; 47: 79–87.
53. Grönlund M., Arvilommi H., Kero P., Lehtonen O., Isolauri E. Importance of intestinal colonisation in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0–6 months // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83: F186–192.
54. Pagano G., Pacini G., Musso G., Gambino R., Mecca F., Depetris N. et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association // *Hepatology*. 2002; 35: 367–372.
55. Farrell G. C. Signalling links in the liver: knitting SOCS with fat and inflammation // *J Hepatol*. 2005; 43: 193–196.
56. Brun P., Castagliuolo I., Di Leo V., Buda A., Pinzani M., Palù G. et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 292: G518–525.
57. Cani P. D., Amar J., Iglesias M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes*. 2007; 56: 1761–1772.
58. Creely S. J., McTernan P. G., Kusminski C. M., Da Silva N., Khanolkar M., Evans M. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292: E740–647.
59. Peraldi P., Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects // *Mol Cell Biochem*. 1998; 182: 169–175.
60. Al-Salami H., Butt G., Fawcett J. P., Tucker I. G., Golocorbin-Kon S., Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats // *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2008; 33: 101–106.
61. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // *J Clin Invest*. 2005; 115: 209–218.
62. Seki E., de Minicis S., Österreicher C. H., Kluwe J., Osawa Y., Brenner D. A. et al. TLR4 enhances TGF- β signaling and hepatic fibrosis // *Nat Med*. 2007; 13: 1324–1332.
63. Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M., Palù G., Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289: G571–578.
64. Paik Y. H., Schwabe R. F., Bataller R., Russo M. P., Jobin C., Brenner D. A. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells // *Hepatology*. 2003; 37: 1043–1055.
65. Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis // *J Clin Invest*. 2005; 115: 209–218.
66. Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В. Место пробиотиков в современной клинической практике // *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2018; 1: 30–34.



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

18 Реклама

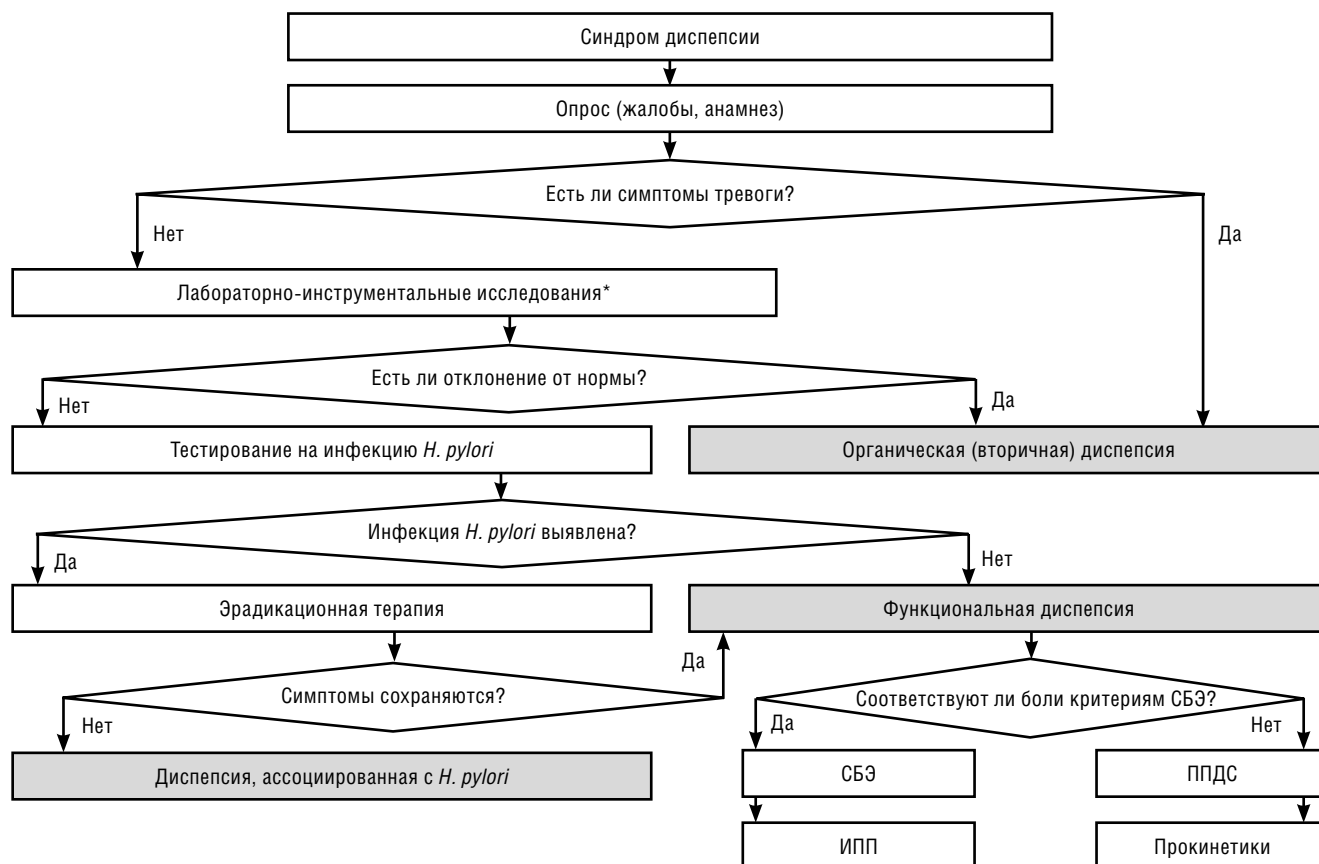
Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Таблица

Критерии метаболического синдрома ВНОК (2009)*

Критерии	Патология	Характеристика
Основной критерий	Центральный (абдоминальный) тип ожирения	Окружность талии: женщины: > 80 см мужчины: > 94 см
Дополнительные критерии	Артериальная гипертензия	Артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст.
	Повышение уровня триглицеридов (ТГ)	≥ 1,7 ммоль/л
	Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	Женщины: < 1,2 ммоль/л Мужчины: < 1,0 ммоль/л
	Повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)	> 3,0 ммоль/л
	Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л
	Гипергликемия натощак	Глюкоза в крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л

* Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Р. М. Ниязов, Д. В. Захаров. Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолиевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2018. № 8.



Примечание. СБЭ — синдром боли в эпигастрии; ППДС — постпрандиальный дистресс-синдром; ИПП — ингибиторы протонной помпы.

* Клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и кала, УЗИ, ЭГДС.

Рис. Алгоритм ведения пациентов с функциональной диспепсией (Е. А. Лялюкова, В. Н. Дроздов, Е. Н. Карева, Д. О. Кургузова, С. Ю. Сереброва, А. К. Стародубцев. «Диспепсия неуточненная»: дифференциальный диагноз, тактика ведения пациента на амбулаторном этапе // Лечащий Врач. 2018. № 8)

Установление формы тяжести острой кишечной инфекции*

Таблица

Блок 1. Распространенность поражения ЖКТ и других органов инфекционным процессом					
№	Данные клинического осмотра		0	1	
1	Гастрит		Нет	Да	
2	Энтерит		Нет	Да	
3	Колит		Нет	Да	
4	Гемоколит		Нет	Да	
5	Гепатомегалия		Нет	Да	
6	Спленомегалия		Нет	Да	
7	Поражение поджелудочной железы и/или желчевыводящих путей		Нет	Да	
8	Поражение органов дыхания		Нет	Да	
9	Поражение сердечно-сосудистой системы		Нет	Да	
10	Поражение мочеполовой системы		Нет	Да	
11	Поражение нервной системы		Нет	Да	
Блок 2. Интенсивность проявления основных клинических симптомов заболевания					
№		0	1	2	3
1	Рвота (количество)	Нет	Не обильная	Умеренная	Обильная, «фонтаном»
2	Рвота (частота)	Нет	Редкая, 1–2 раза/сут	Повторная, 3–5 раз/сут	Множественная, более 5 раз/сут
3	Рвота (качество)	Нет	Пищей	Водянистый характер	Патологические примеси (кровь, слизь, желчь)
4	Жидкий стул (количество)	Нет	Умеренно	Обильно	Значительно (профузный)
5	Жидкий стул (частота)	Нет	Нечастый, 3–5 раз/сут	До 10 раз/сут	Более 10 раз/сут
6	Жидкий стул (качество)	Нет	Водянистый	Патологические примеси (слизь, «зелень»)	Патологические примеси (кровь)
7	Метеоризм	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
8	Кожные покровы	Нет	Бледность	Умеренный цианоз, мраморность	Выраженный цианоз
9	Кожные покровы, сухость	Нет	Незначительная	Умеренная	Выраженная
10	Температура тела	Нет	Субфебрильная	Фебрильная	Гипертермия
11	Интоксикационный синдром	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
12	Экзикоз	Нет	I степени	II степени	III степени
Блок 3. Интенсивность проявления основных жалоб пациента					
№		0	1	2	3
1	Снижение аппетита	Сохранен	Незначительно	Умеренно	Отказ от еды
2	Тошнота	Отсутствует	Незначительная	Умеренная	Выраженная
3	Жажда	Отсутствует	Незначительная	Умеренная	Выраженная
4	Активность	Не изменена	Снижение активности	Вялость, слабость	Сонливость, кома
5	Нарушения сна	Отсутствуют	Поверхностный сон	Беспокойный сон	Повышенная сонливость
6	Эмоциональный статус	Обычный	Активная раздражительность, капризность	Пассивная раздражительность, плаксивость	Апатия
7	Голос	Обычный	Умеренно ослаблен	Ослаблен	Афония
8	Боли в животе	Отсутствуют	Незначительные	Умеренные	Выраженные
* А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2016. № 3.					

* А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2016. № 3.

Алгоритм определения показаний к назначению антибактериальной терапии*

Таблица

Показания к назначению антибактериальной терапии			
Абсолютные	Основные	Дополнительные	
		Дети	Взрослые
Дизентерия Брюшной тиф Амебиаз Холера	Установленная бактериальная этиология заболевания (сальмонеллез, кампилобактериоз и др.) Инвазивный характер диареи (энтероколит, гастроэнтероколит, колит, гемоколит)	- Возраст до 1 года - Заболевания иммунной системы (иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция), получающие иммуносупрессивную терапию (химио-, лучевая терапия), длительную терапию глюкокортикостероидами - Заболевания крови (гемолитические анемии, гемоглобинопатии) - Органическая патология центральной нервной системы, в т. ч. врожденная, острые нарушения мозгового кровоснабжения	- Возраст старше 65 лет - Наличие поражения ЖКТ воспалительного характера в анамнезе - Иммунодепрессивные состояния (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, сахарный диабет) - Хронические заболевания/пациенты из группы риска (гемоглобинопатии, потребность в гемодиализе и т. п.)
		- Тяжелые и среднетяжелые формы - Развитие вторичных бактериальных осложнений - На основании данных обследования (лейкоцитоз в крови, ускоренное СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, повышение уровня лейкоцитов в копрофильtrate более 10 в поле зрения)	

* А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2016. № 3.

Клиническая характеристика гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области

Е. В. Гунькова

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Гемолитико-уремический синдром (ГУС) относится к первичным тромботическим микроангиопатиям, в патогенезе которого основную роль занимает повреждение эндотелия гломерулярных капилляров, гемолиз, активация и потребление тромбоцитов с последующей коагуляцией в первую очередь в сосудах почек. ГУС остается основной причиной острого почечного повреждения детского возраста. В возрастном аспекте ГУС чаще развивается у детей с 1 года до 5 лет.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, острое почечное повреждение, заместительная почечная терапия, гемоколит.

Clinical characteristic of hemolytic-uremic syndrome in children of Orenburg region

E. V. Gunkova, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova

Abstract. Hemolytic-uremic syndrome (HUS) refers to primary thrombotic microangiopathy in whose pathogenesis, the main role belongs to damage to the endothelial lining of glomerular capillaries, hemolysis, activation and consumption of platelets with subsequent coagulation primarily with renal vessels. HUS remains a major cause of childhood AKI. In the age aspect GUS more often develops in children from 1 year to 5 years.

Keywords: hemolytic-uremic syndrome, children, acute kidney injury, renal replacement therapy, hemorrhagic colitis.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые описан Г. Гассером в 1955 г. как сочетание микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности [1].

ГУС относится к первичным тромботическим микроангиопатиям, в патогенезе которого основную роль занимает повреждение эндотелия гломерулярных капилляров, гемолиз, активация и потребление тромбоцитов с последующей коагуляцией в первую очередь в сосудах почек [2]. Локальная коагуляция в почках приводит к развитию острого почечного повреждения (ОПП). ГУС остается основной причиной ОПП в детском возрасте [3]. Помимо почек, которые являются основным органом-мишенью, в патологический процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт, нервная, сердечно-сосудистая системы, система

гемостаза, с возможным развитием полиорганной недостаточности [4].

Учитывая возрастную характеристику, ГУС чаще развивается у детей с 1 года до 5 лет [5, 6].

Выделяют две основные формы ГУС: типичный и атипичный [7]. Типичный ГУС (тГУС) (STEC-ГУС) преимущественно инфекционного генеза и в 90% всех случаев ассоциирован с шигатоксин-продуцирующей *Escherichia coli* [8]. Только в 5–15% случаев гастроэнтероколита, этиологическим фактором которого является энтерогеморрагическая кишечная палочка *Escherichia coli*, развивается ГУС [9]. Установлено, что до 22% взрослых пациентов со STEC-ГУС имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента [10]. Наряду с бактериальной инфекцией в 10% случаев причиной ГУС считают вирусы гриппа, вирус Эпштейна–Барр, вирус Коксаки, эховирусы, аденовирусы, ротавирусы, ВИЧ [11, 12].

В 5% всех случаев ГУС и в 40% атипичного ГУС причиной является инфекция *Streptococcus pneumoniae* [13]. В 5–10% распространенности ГУС составляет

атипичный ГУС, который связан с избыточной активацией альтернативного пути системы комплемента. Атипичный ГУС характеризуется высоким риском внезапной смерти и необратимым инвалидизирующим повреждением жизненно важных органов [14].

В клинической картине ГУС развивается триада симптомов тромботической микроангиопатии (ТМА): неиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и ОПП. Для STEC-ГУС в продромальном периоде характерна клиника кишечной инфекции, часто с гемоколитом в 50–70% [15]. Однако, по данным B. S. Kaplan, в 25% случаев тГУС, вызванный *Escherichia coli*, может протекать без диареи [16]. Через 1–8 дней от начала кишечного синдрома дебютирует тГУС. Кишечный синдром в продромальном периоде ГУС сочетается с рвотой в 30–60% случаев, в 16–30% с лихорадкой [17].

В периоде разгара стихают признаки кишечной инфекции и преобладают симптомы ТМА. Анемия чаще носит тяжелый характер (70–75%), требуя проведения

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

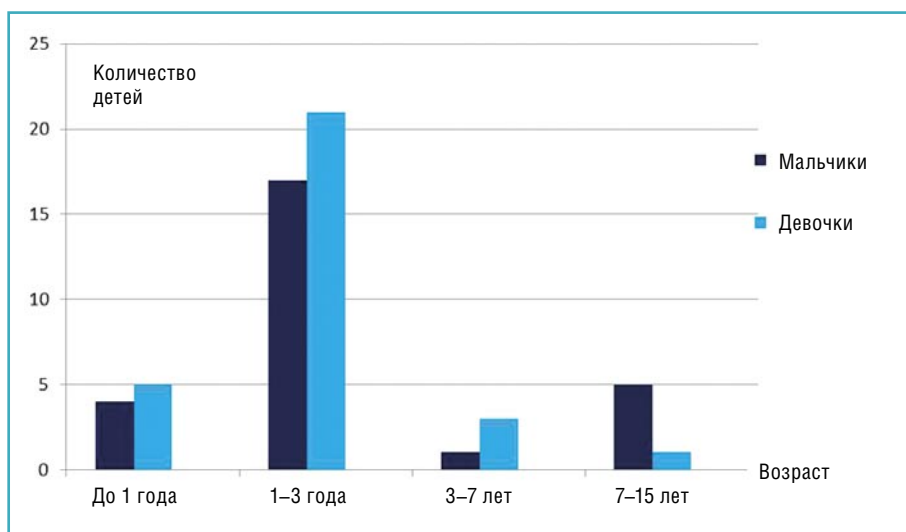


Рис. 1. Возрастно-половая характеристика ГУС у детей Оренбургской области

гемотрансфузий, и, по литературным данным, не коррелирует с тяжестью почечного повреждения [2]. В литературе имеются единичные сведения о том, что нет корреляционной связи выраженности тромбоцитопении и степени почечного повреждения [18]. Тогда как степень нарушения почечных функций влияет на прогноз заболевания. Дети раннего возраста с сохраненной функцией почек прогностически благоприятны [2]. Поражение почек характеризуется различной степенью выраженности с развитием олигурии и анурии. Для синдрома ОПП характерны: синдром гипергидратации с развитием отеков; синдром уремии с развитием интоксикации в виде беспокойства, отказа от еды, кожного зуда, нарушения сна; электролитные и кислотно-основные нарушения в виде ацидотического дыхания, тахикардии, артериальной гипертензии [2]. При развитии ОПП мочевого синдром представлен макрогематурией, протеинурией [19].

Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с ГУС ассоциировано с нарушением микроциркуляции. Установлено, что чаще всего морфологические изменения

происходят в восходящей и поперечной частях ободочной кишки, в некоторых случаях с формированием некроза стенки [20]. У 20–40% заболевших взрослых встречается гепатоспленомегалия [21]. ТМА вызывает развитие печеночного цитолиза с повышением ферментов печени в 58% случаев [22]. У 4–15% пациентов в патологический процесс вовлекается поджелудочная железа [23].

Поражение сердечно-сосудистой системы характеризуется развитием артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия встречается у 10–25% детей в остром периоде ГУС и в последующем сохраняется или вновь возникает у 5–15% пациентов. Отмечается высокая частота артериальной гипертензии как у пациентов, получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без диализа (29,6% и 20% соответственно) [24].

Клинические проявления со стороны нервной системы могут быть первыми симптомами заболевания еще до развития ОПП. Риск развития осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) связан с исходным неврологическим статусом ребенка, чаще раз-

вивается у детей на неблагоприятном преморбидном фоне (гидроцефалия, внутричерепная гипертензия). У 70–80% детей отмечается нарушение сознания, вплоть до развития комы в 20%, в 70% развиваются судороги [25].

Материалы и методы исследования

Целью данного исследования было установить клинические особенности ГУС у детей Оренбургской области.

Проведен анализ клинко-параклинических проявлений ГУС у детей различного возраста по материалам 57 историй болезни и клинического наблюдения пациентов в возрасте от 3 месяцев до 15 лет с ГУС с дебюта заболевания и в динамике. Пациенты разделены на группы по возрасту: с 3 месяцев до 1 года ($n=9$), с 1 года до 3 лет ($n=38$), с 3 лет до 7 лет ($n=4$), с 7 лет до 15 лет ($n=6$). Клинко-параклиническое обследование детей проводилось на базе регионального детского нефрологического центра. Всем детям проведены общепринятые методы обследования, включающие клинические и биохимические анализы крови и мочи, определение функционального состояния почек по клиренсу эндогенного креатинина с оценкой скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца.

Статистическая обработка материала проведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У 55 пациентов (96,5%) диагностирован диарея-ассоциированный ГУС (СТЕС-ГУС), у 1 (1,7%) ребенка старшего возраста и у 1 (1,7%) ребенка дошкольного возраста верифицирован

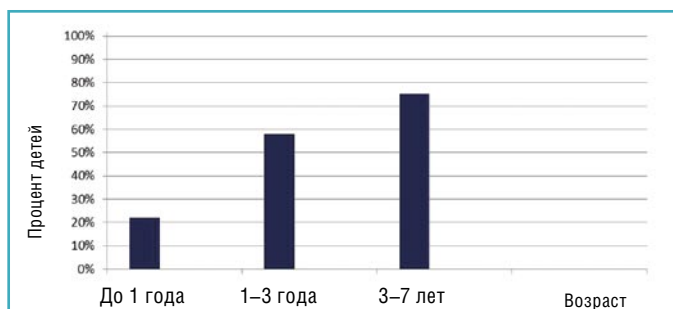


Рис. 2. Частота гемолиза у детей

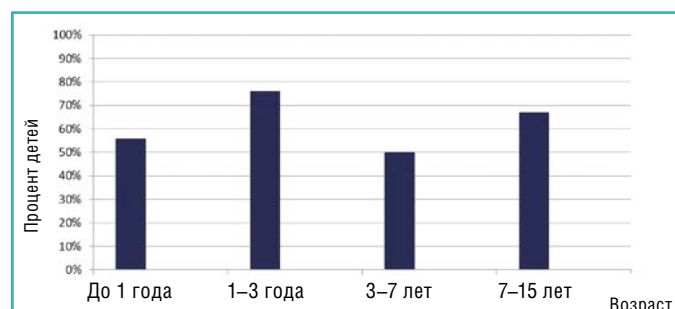


Рис. 3. Синдром рвоты у детей с ГУС в дебюте заболевания

атипичный ГУС. В структуре заболеваемости ГУС дети грудного возраста составили 16% ($n = 9$), раннего возраста — 68% ($n = 38$), дошкольного возраста — 7% ($n = 4$), школьного возраста — 11% ($n = 6$). Достоверно чаще болеют дети раннего и грудного возраста — как мальчики, так и девочки, тогда как среди детей школьного возраста достоверно чаще болеют мальчики по сравнению с девочками ($p < 0,05$) (рис. 1).

При анализе клинической картины ГУС установлено, что у 100% детей отмечалась острое почечное повреждение, тромбоцитопения, гемолитическая анемия. У 100% ($n = 55$) детей с STEC-ГУС заболеванию предшествовал кишечный синдром, из которых в 46% ($n = 25$) случаев развился гемоколит.

Гемоколит выявлен у детей грудного возраста в 22% ($n = 2$) случаев, раннего возраста в 58% ($n = 22$), дошкольного возраста в 75% ($n = 2$), у детей старшего возраста гемоколит отсутствовал (рис. 2) У большинства детей 69% ($n = 39$) была рвота: дети до 1 года — 56% ($n = 5$), 1–3 лет — 76% ($n = 29$), 3–7 лет — 50% ($n = 2$), старше 7 лет — 67% ($n = 4$) (рис. 3).

Повышение температуры тела зарегистрировано у 64% пациентов, из которых дети грудного возраста составили 44% ($n = 4$), раннего возраста — 71% ($n = 27$), дошкольного возраста — 100% ($n = 27$), школьного возраста — 33% ($n = 2$) (рис. 4).

У 37% ($n = 21$) детей поражение почек характеризовалось развитием анурии, у 63% ($n = 36$) детей развитием олигурии. При этом частота анурии достоверно чаще (50%) отмечалась у детей дошкольного возраста по сравнению с пациентами других возрастов ($p < 0,001$).

80% детей всех возрастных периодов было необходимо проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). В группе детей дошкольного возраста ОПП в 50% купировалось без проведения ЗПТ (табл. 1).

Заместительная почечная терапия проводилась в виде гемодиализа, перитонеального диализа или в сочетании гемодиализа и перитонеального диализа (рис. 5).

У детей с ГУС в 100% случаев ($n = 57$) развилась артериальная гипертензия (рис. 6).

У 37% ($n = 21$) пациентов наблюдалось поражение ЦНС с развитием судорог, нарушением сознания, у 5% ($n = 2$) детей развилось острое нарушение мозгового кровообращения. Поражение ЦНС

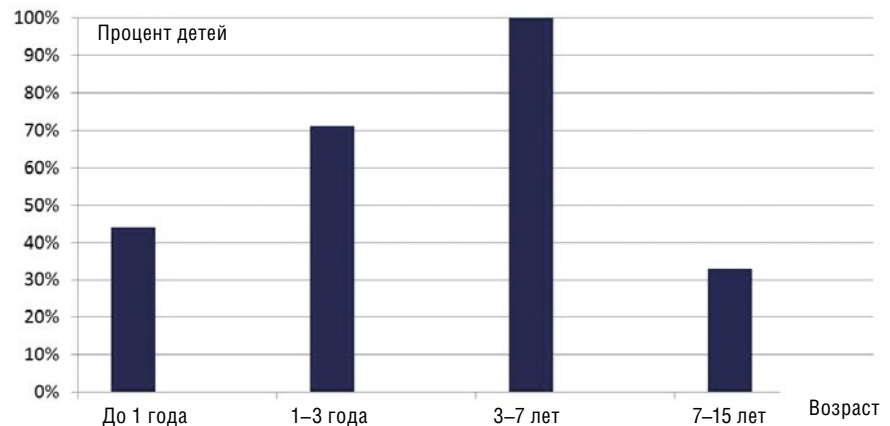


Рис. 4. Симптом гипертермии у детей с ГУС

Таблица 1

Заместительная почечная терапия у детей с ГУС

Возраст	ЗПТ, % (абс.)	Без ЗПТ, % (абс.)
До 1 года	78 (7)	22 (2)
1–3 года	79 (30)	21 (8)
3–7 лет	50 (2)	50 (2)
7–15 лет	77 (4)	33 (2)

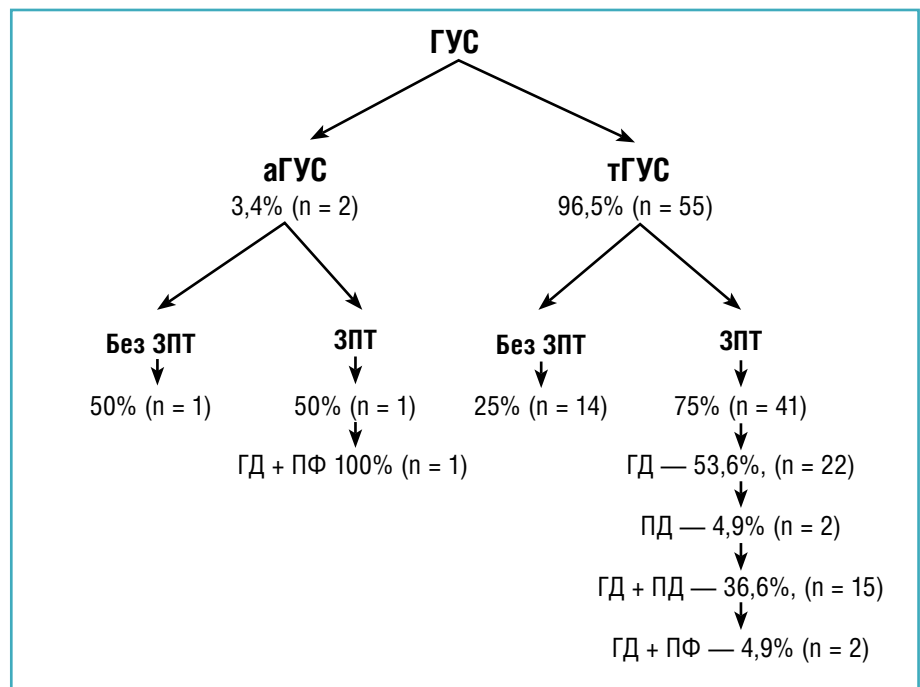


Рис. 5. Заместительная почечная терапия у детей с ГУС

более характерно для детей до 1 года — 56% ($n = 5$), реже для детей раннего возраста — 37% ($n = 14$), дошкольного возраста — 25% ($n = 1$) и детей школьного возраста — 17% ($n = 1$). При этом нарушение сознания наблюдалось у детей грудного возраста в 33% ($n = 3$), раннего возраста — 34% ($n = 13$), дошкольного возраста — 25% ($n = 1$), школьного возраста — 17% ($n = 1$). Выявлено, что

судорожный синдром встречался только у детей грудного 33% ($n = 3$) и раннего 26% ($n = 10$) возраста (табл. 2).

Осложнение в виде ДВС-синдрома развилось у детей до 1 года в 33% ($n = 3$), 1–3 лет в 37% ($n = 14$), 3–7 лет в 50% ($n = 2$), старше 7 лет в 17% ($n = 1$) (табл. 3).

Летальный исход был у 7 детей: до 1 года — 2 детей, 1–3 года — 4 ребенка, старше 7 лет — 1 пациент (табл. 4).

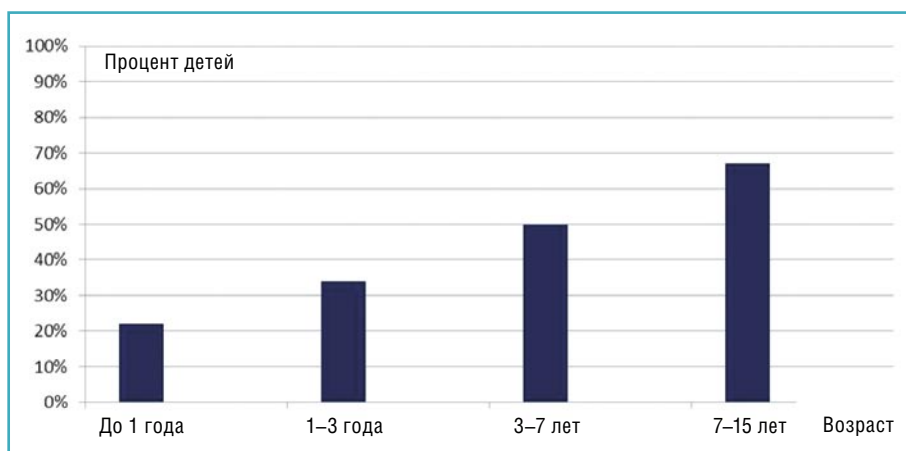


Рис. 6. Развитие артериальной гипертензии у детей с ГВС

Поражение ЦНС у детей с ГВС

Таблица 2

Возраст	Нарушение сознания, абс. (%)	Судорожный синдром, абс. (%)
До 1 года	3 (33)	3 (3)
1–3 года	13 (34)	10 (26)
3–7 лет	1 (25)	0
7–15 лет	1 (17)	0

Развитие ДВС-синдрома у детей с ГВС

Таблица 3

Возраст	Количество случаев, абс. (%)
До 1 года	3 (33)
1–3 года	14 (37)
3–7 лет	2 (50)
7–15 лет	1 (17)

Показатель летальности детей с ГВС

Таблица 4

Возраст	Количество случаев, n (%)
До 1 года	2 (22)
1–3 года	4 (11)
3–7 лет	0
7–15 лет	1 (17)

Обсуждение

Среди пациентов с ГВС достоверно чаще болеют дети раннего (68%, $n = 38$) и грудного (16%, $n = 9$) возраста. Клиническая картина ГВС характеризуется развитием синдрома гемоколитита достоверно чаще у детей раннего (58%, $n = 22$) и дошкольного возраста (75%, $n = 2$); синдрома рвоты у детей раннего возраста (76%, $n = 29$), синдрома интоксикации у детей дошкольного (100%, $n = 27$) и раннего (71%, $n = 27$) возраста, артериальной гипертензии у 100% детей ($n = 57$), поражения ЦНС у детей грудного возраста в 56% случаев ($n = 5$), ДВС-синдрома у детей дошкольного возраста у 50% ($n = 2$) ($p < 0,05$). 14 пациентов с сохраненной функцией почек не нуждались в проведении ЗПТ. ■

Литература

- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenman R, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia // Schweiz Med Wochenschr. 1955. № 85. P. 905–909.
- Булатов В. П., Макарова Т. П., Самойлова Н. В., Эмирова Х. М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: КГМУ, 2016. 144 с.

- Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // Kidney Int. 2001. № 60. P. 831–846.
- Маковецкая Г. А., Мазур Л. И., Гасилова Е. С., Борисова О. В., Баринев В. Н. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики развития и прогрессии хронической болезни почек // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 3.
- Байко С. В., Сукало А. В. Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 4. С. 404–414.
- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are diseases of complement activation // Nat Rev Nephrol. 2012, 8 (11): 662–633.
- Папаян А. В., Панков Е. А., Папаян Л. П. Патогенетические механизмы развития гемолитико-уремического синдрома. Сб. научных трудов НИИ гематологии и переливания крови. СПб, 1991. С. 16–27.
- Папаян А. В., Панков Е. А., Савенкова Н. Д. Гемолитико-уремический синдром // Клиническая нефрология детского возраста. СПб: Левша, 2008. С. 534–551.
- Canpolat N. Hemolyticuremic syndrome // Turk Pediatr Ars. 2015 Jun; 50 (2): 73–82.
- Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М. и др. Клинические рекомендации по диа-

гностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ. 2015. 17 (3). С. 242–264.

- Детская нефрология. Рук-во для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. 696 с.
- Байко С. В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. Обзор литературы. Часть 1 // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. № 4. С. 370–377.
- Пона А. В., Лифшиц В. И., Эмирова Х. М., Абасеева Т. Ю., Зверев Д. В., Панкратенко Т. Е. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 4. С. 134–140.
- Макарова Т. П., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Осипова Н. В. Атипичный гемолитико-уремический синдром // Практическая медицина. 2012, 7 (62), с. 57–61.
- Пучкова Н. В., Сукало А. В. Гемолитико-уремический синдром у детей: течение и исходы. Обзор литературы. Часть 2 // Медицинская панорама. 2012. № 8. С. 23–32.
- Kaplan B. S., Meyers K. E., Schulman S. L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome // J Am Soc Nephrol. 1998; 9: 1126–1133.
- Loos S, Ahlenstiel Th., Krany B., Markus J. K. An outbreak of shiga toxin-producing E. coli 0104: H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children // Clinical Infectious Disease. 2012. Vol. 55 (6). P. 753–759.
- Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin — producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Up To Date, 2015.
- Лойманн Э., Цыгин А. Н., Саркисян А. А. Детская нефрология: практическое руководство. М.: ЛитТерра, 2010. С. 184–193.
- Rahman R., Cobeñas C., Drut R., Amoreo O., Ruscasso J. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children // Pediatric Nephrology. 2012, vol. 27 (2).
- Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Министерство здравоохранения российской федерации, Союз педиатров России, 2015.
- Nester C. M. Multifaceted hemolytic uremic syndrome in pediatrics // Blood Purif. 2013; 35 (1–3): 86–92.
- Corrigan J. J., Boineau F. G. Hemolytic-Uremic Syndrome // Pediatrics in Review 2001. № 11. Vol. 22, 365–369.
- Байко С. В., Сукало А. В., Абросимова Н. Н. Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 2. С. 271–279.
- Шпицалова И. Ю., Панкратенко Т. Е., Эмирова Х. М., Зверев Д. В., Толстова Е. М. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГВС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 3.

Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии

В. В. Цурко¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Е. Морозова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены подходы к ведению пациентов с подагрой или гиперурикемией, показана необходимость скрининга и коррекции пуринового, липидного и углеводного обменов, а также мероприятий, направленных на предотвращение кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, фармакотерапия.

Gout, hyperuricemia and cardiovascular diseases. Approaches to pharmacotherapy

V. V. Tsurko, T. E. Morozova

Abstract. Approaches to conducting patients with gout or hyperuricemia were considered, the necessity of screening and correction of purine, lipid and hydrocarbon metabolism was indicated, as well as the measures directed to prevention of cardiovascular complications.

Keywords: gout, hyperuricemia, cardiovascular diseases, complications, pharmacotherapy.

Подагра — системное тофусное заболевание, включающее рецидивирующий артрит периферических суставов вследствие перенасыщения жидкостей организма мочевой кислотой (МК) у лиц с гиперурикемией (ГУ) и отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях. Болезнь обусловлена внешними средовыми и/или генетическими факторами.

Бессимптомная ГУ представляет состояние при повышенной концентрации МК (> 6,8 мг/дл (404 мкмоль/л)) без суставного синдрома и может длиться годами и выявляться случайно при обследовании. Причиной ГУ в 10% является избыточное образование МК, в 90% — нарушенное ее выведение [1, 2].

Соль МК — кристаллы МУН, первично осаждаются в тканях с более низкой температурой и слабой васкуляриза-

цией (сухожилия, связки, отдаленные периферические участки суставов) или без васкуляризации (хрящи ушной раковины). Формирование и отложение кристаллов МУН *in vivo* зависит не только от концентрации МК, pH и температуры, но также регулируется концентрацией хлорида натрия и присутствием некоторых компонентов соединительной ткани, вероятно фрагментов протеогликанов [3, 4].

О распространенности ГУ в российской популяции пациентов с артериальной гипертензией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета, позволяют судить результаты наблюдательной программы, которая проводилась в 2017 г. с участием 880 врачей в 395 лечебно-профилактических учреждениях. В программу было включено 9617 пациентов (возраст 30–80 лет, 4176 (43,42%) мужчин, 5441 (56,58%) женщина).

В результате проведенного анализа данных ГУ выявлена у 37% мужчин и 63% женщин. Повышенный уровень МК, ассоциированной с МС, преи-

мущественно у пациентов пожилого возраста (60–69 лет) с АГ, сахарным диабетом и суставным синдромом. Индекс массы тела у мужчин составил в среднем 29,44 и у женщин — 30,16, что в обоих случаях превышает норму. Среди пациентов с ГУ и сопутствующей АГ в 70,51% отмечался суставной синдром, в 49,9% — МС, в 33,41% — сахарный диабет [5].

Гиперурикемия и ССЗ — взаимосвязи и механизмы развития

Взаимосвязь между повышением уровня МК в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обсуждается не один десяток лет. Впервые гипотеза об ассоциации уровня МК с ССЗ была опубликована в «Британском медицинском журнале» в 1886 г., но только в настоящее время идея истинного причинно-следственного взаимодействия нашла свое подтверждение благодаря данным, полученным в процессе многочисленных клинико-эпидемиологических исследований. В ближайшем будущем,

¹ Контактная информация:
vvturko@mail.ru

вследствие распространенности ГУ, ожирения и нарушений метаболизма, а также в результате старения человечества ожидается еще большее увеличение частоты ГУ и рост ССЗ [6, 7]. Этот феномен связывается с быстрым экономическим развитием и изменением образа жизни общества с более высоким социально-экономическим статусом [8, 9].

ГУ на фоне постоянного хронического воспаления с суставным синдромом при тофусной подагре способствуют возникновению ССЗ. В ходе проведения крупных эпидемиологических исследований было показано, что ГУ и подагра являются независимыми факторами риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений; тем самым она не только ухудшает качество жизни, но и серьезно сокращает ее продолжительность [10–12].

Повышение распространенности ГУ преимущественно связано с факторами образа жизни, такими как обильный прием богатой пуринами пищи (мяса, гусиных потрохов, морепродуктов), фруктозы, злоупотребление алкоголем, прием небольших доз ацетилсалициловой кислоты и мочегонных тиазидового ряда. Нарушение метаболизма является фактором риска для ГУ у более чем 50% пациентов с подагрой и исходно — с общим симптомом МС. Подагра тесно связана не только с АГ и заболеваниями сосудов, но и с сахарным диабетом, ожирением [13–15].

Во многих исследованиях выявлены корреляции между уровнем МК, АГ, дислипидемией (гипертриглицеридемией), где в качестве связующего звена выступает инсулинорезистентность (ИР), показана прямая корреляционная связь между ГУ и систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД). При подагре в большей степени повышаются показатели диастолического и среднего АД. В нескольких проспективных исследованиях была продемонстрирована связь уровня МК с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с АГ, которая усугублялась на фоне лечения диуретиками. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 10% [16, 17]. По данным Е. Вогопа и соавт., у больных АГ ИР выявлялась в 58% случаев, при гипертриглицеридемии — у 84,2%, при снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — у 88,1%, при нарушенной

толерантности к глюкозе — у 65,9%, при сочетании с сахарным диабетом 2 типа — у 83,9%; в случае же наличия сочетания ГУ и ИР выявлялась в 62,8% случаев [18]. В современных зарубежных исследованиях было показано наличие прямой линейной зависимости между наличием ИР и выраженностью ГУ у больных подагрой, которая становилась более выраженной при сочетании с висцеральным ожирением, внося свою лепту в развитие атеросклероза у таких больных [19]. Предполагается, что при ожирении не только снижается почечная экскреция уратов, что можно отчасти объяснить ГИ, но и значительно возрастает их продукция [20].

К числу основных механизмов развития АГ и сердечно-сосудистых нарушений при подагре относится ассоциация ИР с повышенной симпатической активностью, обуславливающей антинатрий-уретический эффект, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, что увеличивает сердечный выброс и приводит к гипervолемии. Гипоталамо-гипофизарная система активируется и под действием лептина, что приводит к гиперсимпатикотонии и повышению АД [21]. В результате развивающейся в этих условиях тканевой ишемии происходит стимулирование клеточного расхода энергоемкой субстанции аденинтрифосфата до аденозина и ксантина и повышение выработки ксантиноксидазы. Под действием последней осуществляется расщепление ксантина, что приводит к гиперпродукции МК и свободных радикалов O_2 , особенно в условиях развития реперфузии при ишемическом повреждении [22, 23].

S. Ouppatham и соавт. (2008) провели исследование более 5500 тайских военных, в котором установили, что ГУ способствует повышению САД и ДАД. Данное исследование интересно тем, что перед оценкой распространенности АГ у обследованных с ГУ из анализа были исключены пациенты, имеющие потенциальные факторы риска АГ, в том числе признаки поражения почек, не связанные с ГУ. Авторам удалось доказать, что ГУ является независимым фактором риска АГ [24]. Эти данные нашли подтверждение в исследовании *in vitro* M. Mazzali и соавт. (2001), которое продемонстрировало, что растворенная МК является биологически активной

молекулой, способной оказывать прогипертензивный эффект на эндотелий сосудов и почки [25]. Помимо влияния ГУ на формирование коронарного атеросклероза, в ряде исследований показана ее тесная связь с развитием атеросклеротического поражения сонных артерий, инсультом, преэклампсией и сосудистой деменцией [26, 27].

Тактика ведения больных с ГУ и ССЗ

Врачи общей практики в большинстве своей врачебной деятельности оказывают первую помощь и играют ведущую роль в ведении пациентов с подагрой, которая является излечимой болезнью, но ее лечение у большинства пациентов по-прежнему является далеко не оптимальным, особенно у лиц пожилого возраста. Только 50% пациентов с подагрой получают терапию, снижающую уровень МК в сыворотке крови, и даже в этом случае дозы препаратов недостаточны для эффективного снижения ее до целевого уровня [28].

Одной из основных задач в алгоритме ведения пациентов с подагрой является рационализация терапии с основным акцентом на сердечно-сосудистые факторы риска и метаболическую безопасность препаратов. До сих пор в большинстве случаев мы ограничивались лишь рекомендациями по диете, основываясь на ограничении потребления пуринов и алкоголя. Избыточное потребление алкоголя издавна ассоциировалось с ГУ и подагрой. Было неоднократно показано, что среди больных подагрой еженедельный прием алкоголя в два раза выше, чем в контрольной группе такого же пола, веса и возраста. Прием алкоголя, изолированно или в сочетании с высокопуриновой пищей, оказывает больший эффект на сывороточное содержание МК, чем применение высокопуриновой диеты. Считается, что недостаточная эффективность умеренных доз аллопуринола, проявляющаяся атаками артрита, является отражением того, что больной продолжает принимать алкоголь, вызывающий быстрое изменение концентрации МК. Механизм действия алкоголя заключается не только в высоком содержании пуриновых компонентов в ряде напитков, например, в пиве и вине. Острый алкогольный эксцесс приводит к гиперлактатемии, оказывающей тормозящее влияние на экскрецию МК.

Такой же эффект оказывает свинец, содержащийся в портвейне и виски. Метаболизируясь в организме, этанол оказывает стимулирующее действие на образование пуринов. И, наконец, этанол ингибирует преобразование аллопуринола в его активный метаболит оксипуринол, в связи с чем экскреция почками неметаболизированного аллопуринола растет, а уратснижающий эффект падает [29]. Недавно было показано, что снижение веса, достигаемое умеренным ограничением углеводов и калоража пищи в сочетании с пропорциональным повышением белка и ненасыщенных жирных кислот, приводило у больных подагрой к значительному уменьшению уровня МК и дислипидемии. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра рекомендаций по диете для больных подагрой [30].

Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желательнее понимать не только влияние на липидный и углеводный обмен, но и влияние на пуриновый обмен. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и ИР, могут заведомо считаться как не вызывающие ГУ. Это более всего относится к ингибиторам АПФ, блокаторам рецепторов АТ₁, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, немногие больные с сердечной недостаточностью могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приводит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных средств в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты. Помимо этого, доказано, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты вызывают ГУ и снижение функции почек, особенно у пожилых больных в течение первой недели применения [31].

В свете современных представлений о заболевании это определение полностью отражает суть комплекса метаболических нарушений, сопровождающих нарушение обмена МК,

что еще раз доказывает важную роль ГУ как независимого фактора риска атеросклероза и фатальных сердечно-сосудистых катастроф. А общепринятое более 30 лет назад положение о том, что ГУ является следствием, а не самостоятельной причиной ССЗ и высокой смертности от них, может быть подвергнуто сомнению, что особенно актуально для пациентов как с подагрой, так и при бессимптомной ГУ. Поэтому стратегия ведения пациента должна включать в себя скрининг и коррекцию пуринового, в том числе и асимптоматической ГУ, липидного и углеводного обмена, профилактику развития кардиоваскулярных осложнений [32, 33].

Тактика уратснижающей терапии

Назначение уратснижающей терапии должно обсуждаться с каждым пациентом. Эта терапия показана всем лицам, начиная с первого обострения заболевания, тем более при наличии тофусов и уратной нефропатии. Уратснижающую терапию рекомендуется начинать сразу же после установления диагноза у пациентов до 40 лет и/или у пациентов с высоким уровнем МК в сыворотке крови (более 8 мг/дл (480 мкмоль/л)) и/или с такими сопутствующими заболеваниями, как почечная недостаточность, АГ, ИБС, сердечная недостаточность и др.

Целевым уровнем МК следует считать менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л), т. е. ниже точки супернасыщения МУН, и его необходимо поддерживать на протяжении всей жизни. С целью растворения имеющихся подагрических тофусов, профилактики обострений хронической подагрической артропатии необходимо стремиться к сывороточной концентрации МК в сыворотке крови < 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [34]. Но при этом не рекомендуется поддерживать уровень МК 3 мг/дл и ниже в долгосрочной перспективе [35].

Уратснижающую терапию следует начинать с низких доз и их последующим титрованием. Эффективная уратснижающая терапия предупреждает повторное появление тофусов после растворения всех кристаллов. У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендуется как препарат первой линии. Стартовая доза 100 мг в день, с дальнейшим повышением на 100 мг каждые 2–4 недели в максимальной дозе 900 мг/сутки до достижения целевого уровня МК

в крови. Предполагается, что каждые 100 мг аллопуринола снизят концентрацию МК на 1 мг/дл. Благоприятный терапевтический эффект может быть достигнут, когда начальная доза препарата будет равняться приблизительно 100–200 мг, поддерживающая доза 300–600 мг и максимальная — 700–900 мг/сутки. Если не удастся достичь нужного уровня МК, следует заменить аллопуринол на фебуксостат или урикозурические препараты (пробенецид или бензбромарон) или комбинировать аллопуринол и урикозурик. Если отмечается непереносимость аллопуринола, то начинать терапию можно с фебуксостата или урикозурических препаратов [36, 37].

Пациентам с нарушениями функции почек дозу аллопуринола подбирают под контролем клиренса креатинина. Если не удастся достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, больному назначают фебуксостат или бензбромарон в комбинации с аллопуринолом или без него, за исключением пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мл. Рекомендуется регулярно определять расчетную скорость клубочковой фильтрации и уровень МК в крови.

В случае развития подагры у лиц, находящихся на терапии петлевыми или тиазидными диуретиками, при возможности нужно сменить мочегонный препарат. У больных подагрой с АГ следует назначать лозартан или блокаторы кальциевых каналов, у больных с гиперлипидемией — статины или фенофибрат [38].

У пациентов с тяжелым микрокристаллическим артритом с наличием тофусов, приводящим к инвалидизации и низкому качеству жизни, при невозможности достичь требуемого уровня МК любыми доступными препаратами или их комбинаций в максимальной дозе, показана пеглотиказа [39].

Заключение

Таким образом, ведение пациента с подагрой или гиперурикемией должно включать скрининг и коррекцию пуринового, липидного и углеводного обменов, а также мероприятия, направленные на предотвращение кардиоваскулярных осложнений.

Дальнейшее изучение теоретических аспектов МС при подагре, влияния коррекции углеводного обмена, гиперлипидемий на течение болезни, изуче-

ние метаболической безопасности препаратов различных классов для лечения собственно подагры и сопутствующей патологии — все это необычайно важно в практическом плане и полностью отражает положения последних европейских рекомендаций. ■

Литература

1. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion // *Int. J. Cardiol.* 2016; 213: 8–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109, indexed in Pubmed: 26316329.
2. Gaffo A. L., Lawrence E. N., Saag K. G. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? // *Arthritis Res. Therapy.* 2009; 11 (Issue 4): 240–249.
3. Kumar H. K. V. S., Marwaha V. Chronic Tophaceous Gout // *Int. J. Med. Health Sci.* 2012; 1 (1): 31–32.
4. Насонов Е. Л., Насонова В. А. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
5. Компания «ЭГИС» собрала статистику о распространенности гиперурикемии в сочетании с артериальной гипертензией и сопутствующими заболеваниями среди российских пациентов // *Поликлиника. Спецвыпуск.* 2017; 4: 16.
6. Smith E., Hoy D., Cross M. et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (8): 1470–1476. DOI: 10.1136/annrheumdis2013204647; indexed in Pubmed: 24590182.
7. Roddy E., Choi H. K. Epidemiology of gout. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2014; 40 (2): 155–175. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.001; indexed in Pubmed: 24703341.
8. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country // *BMC Public Health.* 2004; 4: 9. DOI: 10.1186/1471245849; indexed in Pubmed: 15043756.
9. Qiu L., Cheng Xq., Wu J. et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces // *BMC Public Health.* 2013; 13: 664, DOI: 10.1186/1471245813664; indexed in Pubmed: 23866159.
10. Liu S. C., Xia L., Zhang J. et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *PLoS ONE.* 2015; 10: e 0134088.
11. Clarson L. E., Hider S. L., Belcher J. et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink // *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74: 642–647.
12. Choi H. K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease // *Circulation.* 2007; 116: 894–900.
13. Norvik J. V., Storhaug H. M., Yrehus K. et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromso Study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016; 16: 85–98.
14. Perlstein T. S., Gumieniak O., Williams G. H. et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study // *Hypertension.* 2006; 48 (6): 1031–1036. DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4 c. indexed in Pubmed: 17060508.
15. Syamala S., Li J., Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults // *J. Hypertens.* 2007; 25 (8): 1583–1589. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c; indexed in Pubmed: 17620953.
16. Hyon K., Choi E., Ford S. et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthr. Rheum.* 2007; 57: 1: 109–115. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32813aeb6c; indexed in Pubmed: 17620953.
17. Puig J. G., Martínez M. A. Hyperuricemia, Gout and the Metabolic Syndrome // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 2: 187–191.
18. Borona E., Kiechl S., Willeit J. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders // *Diabetes.* 1998; 47: 1643–1649.
19. Lakka H. M., Laaksonen D. E., Lakka T. A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men // *JAMA.* 2002; 288: 2709–2716.
20. Dessein P., Shipton E., Stanwix A. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 539–543.
21. Rho Y. H., Choi S. J., Lee Y. H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study // *J. Korean Med. Sci.* 2005; 20: 1029–1033.
22. Edwards N. L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease // *Clev. Clin. J. Med.* 2008; 75: 13–16.
23. Johnson R. J., Kang D. H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // *Hypertension.* 2003; 41: 1183–1190.
24. Ouppatham S., Bancha S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population // *J. Postgrad. Med.* 2008; 54 (4): 259–262.
25. Mazzali M., Hughes J., Kim Y. G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension.* 2001; 38 (5): 1101–1106.
26. Feig D. I., Kang D., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (17): 1811–1821.
27. Sidiropoulos P. I., Karvounaris S. A., Boumpas D. T. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology and clinical implications // *Arthr. Res. Ther.* 2008; 10: 207–216.
28. Воробьев П. А., Цурко В. В., Елисеева М. Е. Подагра в гериатрической практике (Методические рекомендации. Часть I) // *Клин. геронтол.* 2016; 3–4 (22): 3–9.
29. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care // *Fam. Pract.* 2003; 20: 413–416.
30. Bhansing K. J., Bon L., Janssen M. et al. Gout: a clinical syndrome illustrated and discussed // *Nether. J. Med.* 2010; 68 (9): 352–359.
31. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care // *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (8): 1080–1083.
32. Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach // *J. Rheumatol.* 2014; 41 (4): 739–748. DOI: 10.3899/irheum.121231; indexed in Pubmed: 24584921.
33. Widecka K., Szymanski F. M., Filipiak K. J. et al. Hyperuricemia and its treatment in patients with a high cardio-vascular risk — experts opinion // *Arterial. Hypertens.* 2017; 21 (1): 10–17. DOI: 10.5603/AH.2017.0002.
34. Цурко В. В., Громова М. А., Елисеева М. Е. Уратснижающая терапия подагры, акцент на фебуксостат (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // *Трудный пациент.* 2017. Т. 15, № 3, с. 24–26.
35. Цурко В. В., Громова М. А. Рационально обоснованный подход к лечению подагры с учетом дебюта, течения и сочетанной патологии по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016) // *Терапевт. Архив.* 2017; 12 (вып. 2): 233–237.
36. Akkineni R., Tapp S., Tosteson A. N. A. et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach // *J. Rheumatol.* 2014; 41 (4): 739–748. DOI: 10.3899/irheum.121231; indexed in Pubmed: 24584921.
37. Seth R., Kydd A., Buchbinder R. et al. Allopurinol for chronic gout // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, DOI: 10.1002/14651858.cd006077.pub3; indexed in Pubmed: 25314636.
38. Becker M. A., Schumacher H. R., Wortmann R. L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (23): 2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373; indexed in Pubmed: 16339094.
39. Цурко В. В., Громова М. А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций // *Consilium medicum.* 2017; 19 (12): 20–24.

Роль омега-3 ненасыщенных кислот в профилактике и лечении различных заболеваний

Е. Ю. Плотникова¹, доктор медицинских наук, профессор

М. Н. Синькова, кандидат медицинских наук

Л. К. Исаков, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КеМГМУ МЗ РФ, Кемерово

Резюме. В последнее время одним из самых обсуждаемых вопросов в медицине является важность омега-3 жирных кислот для человеческого организма. Существует несколько типов жирных омега-кислот — это омега-9, омега-6 и омега-3 полиненасыщенные липиды. Между ними существуют четкие отличия, как в плане химического строения, так и в отношении действия на организм человека, именно избыток омега-6 приводит к вялотекущим воспалительным процессам в стенках сосудов, суставах, сердце и мозге. В статье рассмотрены механизмы действия и эффекты омега-3 жирных кислот при различных заболеваниях. Освещаются вопросы соотношения омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в питании, нормы потребления омега-3 жирных кислот при профилактике и лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: омега-3 жирные кислоты, эйкозаноиды, арахидоновая кислота, омега-6 жирные кислоты.

Role of omega-3 unsaturated acids in prevention and treatment of different diseases (part 2)

E. Yu. Plotnikova, M. N. Sinkova, L. K. Isakov

Abstract. Currently, one of the most discussed issue in medicine is importance of omega-3 fatty acids for human body. There are several types of omega fatty acids: omega-9, omega-6 and omega-3 polyunsaturated lipids. There are clear distinctions among them, both by chemical structure, and by influence on human body. It is the excess of omega-6 that leads to sluggish inflammatory process in the vascular walls, joints, heart and brain. The article covers action mechanisms and effects of omega-3 fatty acids in different diseases. The questions of correlation of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids in nutrition are considered, as well as norms of consuming omega-3 fatty acids in prevention and treatment of different diseases.

Keywords: omega-3 fatty acids, eicosanoids, arachidonic acid, omega-6 fatty acids.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 7, 2018 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты изучались у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом из-за их потенциального гипотриглицеридемического, инсулинсенситизирующего и противовоспалительного эффекта. Обсервационные исследования показали, что пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени имеют низкие уровни ω -3 ПНЖК в плазме крови. Несколько предварительных исследований влияния приема ω -3 ПНЖК на различные аспекты неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (биомаркеры повреждения печени, накопление жира в печени и фиброз печени) продемонстрировали неко-

торые обнадеживающие результаты. Отмечается, что прием ω -3 ПНЖК может уменьшить радиологические и гистологические показатели стеатоза и фиброза печени у пациентов без цирроза печени. Кроме того, употребление ω -3 ПНЖК обратно связано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы. Одно из исследований включало 442 пациента без сахарного диабета, у которых прием ω -3 ПНЖК значительно улучшил липидный профиль (снижение уровня ТГ и общего холестерина и повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови) и снизил уровень аланинаминотрансферазы в плазме крови, но с нечеткими последствиями для признаков стеатоза и фиброза печени и значительной гетерогенностью между исследованиями. Аналогичные результаты также были получены в метаанализе 4 рандомизированных клинических исследований, которые включали 263 ребенка и подростка с неалкогольной жировой болезнью печени. Результаты этого метаанализа

¹ Контактная информация: eka-pl@rambler.ru

показали, что применение ω -3 ПНЖК уменьшает проявления стеатоза печени согласно ультразвуковым данным и анализу крови по крайней мере через 1 год лечения [27, 28].

Применение ω -3 ПНЖК при лечении воспалительных и дистрофических заболеваний суставов

Омега-3 ПНЖК применяются при лечении воспалительных и дистрофических заболеваний суставов — ревматоидного артрита, остеоартроза, реактивного артрита и др. Омега-3 ПНЖК включены в состав противоревматической терапии дополнительно либо в комбинации с другими антиревматическими средствами. Комбинированный препарат на основе ω -3 ПНЖК и растительных экстрактов получил признание Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR 2003, 2004, 2007) [29].

Противовоспалительный эффект ω -3 ПНЖК, обусловленный снижением продукции провоспалительных эйкозаноидов (простагландина E2, лейкотриена B4) из АК, увеличением продукции противовоспалительных эйкозаноидов (простагландина E3, лейкотриена B5), уменьшением (за счет подавления синтеза лейкотриена B4) выработки фактора агрегации тромбоцитов, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, позволяет применять ПНЖК ω -3 при лечении и профилактике различных воспалительных заболеваний с аутоиммунным и/или аллергическим компонентом патогенеза, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Крона и язвенный колит, бронхиальная астма и атопический дерматит. Например, при проведении сравнительного исследования эффективности малых доз ЭПК и ДКГ (27 мг/кг и 18 мг/кг соответственно) у 20 больных ревматоидным артритом и более высоких доз (54 мг/кг и 36 мг/кг) у 17 больных было отмечено выраженное снижение, по сравнению с 12 больными контрольной группы, которые получали капсулы оливкового масла, содержащие 6,8 г олеиновой кислоты, количества пациентов, отмечавших болезненность в суставах (на малой дозе — к 24-й неделе и на более высокой — к 18-й неделе ($p = 0,04$)); продукция лейкотриена B4 в нейтрофилах снизилась на 19% на малой дозе и на 20% на более высокой дозе ($p = 0,03$), тогда как выработка интерлейкина-1b макрофагами в контрольной группе уменьшилась на 38,5% (статистически недостоверно), при назначении ω -3 ПНЖК в малых дозах на 40,6% ($p = 0,06$) и при назначении более высоких доз ω -3 ПНЖК — на 54,7% ($p = 0,0005$). В ходе повторного испытания была предпринята попытка отмены нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) на фоне приема рыбьего жира и оливкового масла. В основной группе через 8 недель после отмены диклофенака у больных не отмечалось ухудшения течения болезни по сравнению с контрольной группой, получавшей НПВС [30].

Лечение аутоиммунных заболеваний

Поскольку ω -3 ПНЖК оказывают влияние на гуморальные, а также клеточные факторы иммунитета, они были использованы для лечения аутоиммунных заболеваний. Показано повышение эффективности комплексной терапии системной красной волчанки при включении в ее состав ω -3 ПНЖК. Аналогичный эффект получен при лечении кожных воспалительных и аллергических заболеваний — атопического дерматита и псориаза. В этих исследованиях было выявлено, что у лиц с заболеваниями кожи уровень арахидоновой кислоты в пораженных тканях был в 8 раз выше, чем в здоровой коже. Противовоспалительный эффект ω -3 ПНЖК

провоспалительным эффектам метаболитов арахидоновой кислоты (простагландин, лейкотриены, перекиси липидов и др.) в значительной степени объясняет их лечебный эффект [31].

Ренопротекторный эффект ω -3 ПНЖК

Применение ω -3 ПНЖК у больных с диабетической нефропатией способствует уменьшению оксидантного стресса и позитивно влияет на состояние почек. Получены предварительные данные о возможности уменьшения темпов склерозирования гломерулярного аппарата у больных с хронической патологией почек на фоне применения ω -3 ПНЖК. Не исключено, что этот препарат может тормозить прогрессирование хронической почечной недостаточности у лиц с хронической болезнью почек, что требует дальнейшего изучения [32].

Применение ω -3 ПНЖК при злокачественных новообразованиях

Основанием для изучения возможностей применения ω -3 ПНЖК при злокачественных новообразованиях явились результаты ряда эпидемиологических исследований, которые показали, что у женщин Японии и Гренландии отмечается крайне низкий уровень заболеваемости раком молочной железы, что с наибольшей вероятностью связано с характером питания. Традиционно рацион питания жителей Японии и Гренландии включает большое количество рыбы и морских водорослей, содержащих ω -3 ПНЖК. Результаты последующих исследований позволили установить, что применение ω -3 ПНЖК предупреждает развитие, ограничивают рост и метастазирование рака молочной железы. В механизме протективного действия ω -3 кислот в отношении канцерогенеза молочной железы имеет значение уменьшение продукции ряда метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов E2 и F2, тромбоксана A2), являющихся стимуляторами опухолевого роста. Наряду с влиянием ω -3 ПНЖК на синтез простагландинов предполагается уменьшение иммуноингибирующего эффекта кортизола, цитотоксический эффект за счет стимуляции перекисного окисления в мембранах опухолевых клеток. Включение ω -3 ПНЖК в диету женщин с повышенным риском развития рака молочной железы в течение 4 месяцев ведет к достоверному снижению содержания биомаркера риска развития опухоли в крови. В последние годы получены положительные результаты применения ω -3 ПНЖК в эксперименте и в клинических условиях также при ряде других опухолей — толстой кишки, предстательной железы [33].

Профилактика и лечение заболеваний кожи

Докозагексаеновая кислота является структурным компонентом кожи и отвечает за здоровье клеточных мембран, которые составляют большую часть кожи. Здоровые клеточные мембраны — это мягкая, увлажненная и эластичная кожа без морщин. Эйкозапентаеновая кислота приносит следующую пользу для кожи [34, 35]:

- контролирует секрецию кожного сала;
- контролирует гидратацию кожи;
- предотвращает фолликулярный гиперкератоз (маленькие красные прыщи на поверхности кожи);
- предотвращает преждевременное старение кожи;
- предотвращает возникновение акне.

Омега-3 жирные кислоты также могут защитить кожу от вредного воздействия солнечных лучей. ЭПК помогает блокировать высвобождение веществ, которые разрушают коллаген в коже после пребывания на солнце.

ПНЖК ω -3 весьма перспективны при псориазе, который рассматривается как своеобразный липоидоз (липонодоз) кожи. Положительный эффект препаратов ω -3 ПНЖК отмечен практически у всех больных псориазом. Получены хорошие результаты лечения больных красным плоским лишаем, атопическим дерматитом [36, 37].

Центральная нервная система

Учитывая высокое содержание ДГК в органах центральной нервной системы, ее участие в процессах миелинизации и передачи нервного импульса, предпринимаются попытки использовать ПНЖК в лечении больных с биполярными расстройствами психики [11]. Так, у 64,3% пациентов, принявших участие в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности биологически активной добавки с ω -3 ПНЖК, отмечалось выраженное улучшение в ответе на стандартную терапию, против 18,8% пациентов в контрольной группе ($p = 0,02$). При шизофрении обнаружилась достоверная связь между уровнем ω -3 ПНЖК в питании и выраженностью симптомов. В ходе рандомизированного, двойного слепого исследования синдрома гиперактивности в сочетании со сниженным вниманием у детей было показано, что увеличение, под влиянием биологически активной добавки с ω -3 ПНЖК, содержание этих кислот в сыворотке крови достоверно коррелирует с уменьшением симптомов гиперактивности.

В течение нескольких лет исследование рыбьего жира и болезни Альцгеймера изучалось с последовательными результатами. Незаменимые жирные кислоты, жизненно важные для функционирования мозга, которые обнаруживаются в рыбьем жире, могут не только замедлить снижение познавательной способности, но и помочь предотвратить атрофию головного мозга у пожилых людей. В исследовании, опубликованном в журнале *FASEB*, были рассмотрены последствия для здоровья от четырех- до 17-месячного приема ω -3 жирных кислот и антиоксидантов. Полученные результаты еще раз подтверждают возможность использования рыбьего жира в качестве оружия для борьбы с началом снижения познавательной способности и болезни Альцгеймера [38].

Низкий уровень ω -3 ПНЖК связан с проблемами сна у детей и обструктивным апноэ сна у взрослых. Низкий уровень ДГК также связан со снижением уровня гормона мелатонина, который помогает заснуть. Исследования, проведенные с участием детей и взрослых, показали, что прием добавок ω -3 ПНЖК увеличивает продолжительность и качество сна.

Добавки ω -3 ПНЖК помогают предотвратить и лечить депрессию и тревожность. ЭПК является наиболее эффективной ПНЖК в борьбе с депрессией. У людей, страдающих психическими расстройствами, уровень ω -3 ПНЖК существенно снижен. Прием добавок ω -3 ПНЖК способствует уменьшению частоты колебания настроения и рецидивов у людей с шизофренией и биполярным расстройством. Принимая добавки ω -3 ПНЖК, можно также уменьшить агрессивное поведение [39].

ПНЖК ω -3 во время беременности и у младенцев после рождения

ПНЖК ω -3 способствуют нормальному развитию мозга у плода во время беременности и у младенцев после рождения. ПНЖК ω -3 жирные кислоты играют решающую роль для роста и развития мозга у детей раннего возраста. 40% ПНЖК ДГК находится в головном мозге и 60% в сетчатке глаза. Поэтому не удивительно, что дети, выкормленные

детским питанием с добавлением ДГК, имеют лучшее зрение, чем дети, выкормленные детским питанием, не содержащим этой жирной кислоты [40, 41].

Получение достаточного количества ω -3 ПНЖК при беременности связано с многочисленными преимуществами для здоровья ребенка, среди которых:

- более высокий уровень интеллекта;
- лучшие коммуникативные и социальные навыки;
- меньше поведенческих нарушений;
- снижение риска задержки развития;
- снижение риска развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), аутизма и церебрального паралича.

Омега-3 могут уменьшить симптомы СДВГ у детей

СДВГ представляет собой неврологическо-поведенческое расстройство развития, характеризующееся невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью у детей. Некоторые исследования показали, что СДВГ у детей связан с более низким уровнем ω -3 ПНЖК в крови, по сравнению с их здоровыми сверстниками. Более того, многочисленные исследования показали, что добавки ω -3 ПНЖК могут реально уменьшить симптомы СДВГ. ПНЖК ω -3 помогают улучшить внимательность и возможность выполнения задач. Они также уменьшают гиперактивность, импульсивность, беспокойство и агрессию. В последнее время исследователи оценивали доказательства эффективности различных методов лечения СДВГ. Они обнаружили, что одним из наиболее эффективных натуральных средств для лечения СДВГ является рыбий жир [42].

Заслуживает внимания факт хорошей переносимости препаратов ω -3 ПНЖК и практическое отсутствие побочных эффектов. Отмечено, что прием терапевтических доз не вызывал серьезных побочных явлений. Однако у отдельных групп пациентов, например, с повышенным риском развития кровотечений, препараты ω -3 ПНЖК следует назначать с осторожностью.

Оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот

По утверждению специалиста в области питания биохимика Уильяма Ландса, который является исследователем Национального института здоровья и экспертом мирового класса по вопросам действия незаменимых липидов, жирные кислоты типа ω -3 и ω -6 находятся в состоянии постоянной конкуренции за владение ферментом десатуразой. Это активное вещество входит в структуру всех клеточных мембран, поддерживая их нормальное строение. Оно имеет большее сродство с ω -3. Но, за счет избытка липидных соединений типа ω -6, именно они в большей степени соединяются с этим ферментом, что приводит к их накоплению в организме. Это значит, что в условиях дефицита ω -3 липидов в употребляемой пище человеческий организм не может обеспечить свои ткани этими незаменимыми жирными кислотами. Поскольку природа не терпит пустоты, их место занимают ω -6 соединения. Все эти данные говорят только об одном: пища должна содержать достаточное количество жирных кислот из разряда ω -3 ПНЖК. Это не только обеспечит организм жизненно важными компонентами, но и защитит его от вредного воздействия конкурентов данных соединений. В случае длительного их недостатка организм настолько замедляет и искажает метаболические процессы, что восстановить их становится очень тяжело.

Ряд медицинских исследований показал, что избыток ω -6 ПНЖК по отношению к ω -3 ПНЖК существенно увеличивает риск ряда заболеваний. Рацион современных людей включает в большом количестве ω -6 ПНЖК при недостатке ω -3 ПНЖК. Эти кислоты должны поступать в организм в соотношении 3:1, но мы из нашей пищи получаем примерно 40:1. Это значит, что ω -6 ПНЖК поступает в избытке, а ω -3 ПНЖК с дефицитом. Это приводит к дисбалансу в обменных процессах и ряду заболеваний. При переизбытке ω -6 ПНЖК могут возникнуть ослабление защитных функций организма, иммунной системы, расстройства сердечно-сосудистой системы, различного рода воспаления и другие заболевания, вплоть до онкологических. Почему американцы, да теперь и не только они, страдают избыточным весом: потому что воспитаны на фаст-фудах и полуфабрикатных продуктах, в которых зашкаливает содержание ω -6 ПНЖК и насыщенных жиров. При злоупотреблении жирного мяса начинаются необратимые процессы, которые могут сказаться на нервной системе, вызвать бесплодие, экземы и разрушение печени. Для детей это грозит задержкой роста и общего развития.

Ученые из отдела проблем со здоровьем Национальной академии наук США (National Academy of Sciences, NAS) рекомендуют употребление жирных кислот в соотношении, которое составляет 10:1. Это значительно больше, чем рекомендуемое в Швеции (5:1) или в Японии (4:1). Возможно, именно за счет такого показателя в этих странах фиксируется сравнительно низкий уровень заболеваний сердца и сосудов, а также достигнут большой прогресс в лечении онкологической патологии. При этом с пищей не должно поступать жиров более 30% от общего количества калорий. Исходя из этого, рекомендуется, чтобы с ПНЖК поступало менее 8% калорий, с соотношением ω -6/ ω -3 в пределах 5:1–3:1. Необходимо также помнить, что из-за участия ПНЖК в процессах перекисного окисления липидов их желательно принимать одновременно с антиоксидантами (токоферол и др.). Учитывая, что пищевые источники ω -3 ПНЖК довольно ограничены и соотношение ω -6/ ω -3 ПНЖК в рационе современного человека далеко от оптимального, в настоящее время разработаны и присутствуют на рынке в большом количестве биологически активные добавки к пище, обогащающие рацион ПНЖК [43].

Рекомендации по применению ω -3 ПНЖК

Рекомендации НИИ питания РФ предусматривают ежедневное употребление в пищу 0,8–1,6 г ω -3 жирных кислот. Более точные дозировки зависят от многих факторов и предлагаются зарубежными рекомендациями. Согласно экспертам, желающие защитить свои сердца должны употреблять различные виды жирных рыб (таких как лосось, тунец и макрель) по меньшей мере два раза в неделю. Те, у кого есть проблемы с сердцем, должны получать 1 г ω -3 ПНЖК в день, предпочтительно из жирной рыбы. Около 50 г рыбы содержат 1 г ω -3 ПНЖК. 30 г, или одна горсть, грецких орехов содержат около 2,5 г ω -3. Это равно примерно 100 г лосося. Льняное масло содержит альфа-линоленовую кислоту — это самый мощный растительный источник альфа-линоленовой кислоты, которую организм может использовать для вырабатывания эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты. Гораздо лучше выбирать цельные семена льна, поскольку они также содержат 3 г клетчатки на столовую ложку, а также полезные фитостеролы.

Другими источниками ω -3 являются рапсовое масло, брокколи, мускусная дыня, фасоль, шпинат, листья винограда, китайская капуста, цветная капуста и грецкие орехи. Кроме того, потребляя больше ω -3, можно заменить некоторые ω -6 жирные кислоты из масел для приготовления пищи (подсолнечное, соевое и т.п.) третьим типом омега жирных кислот, известных как ω -9 (олеиновая кислота). Это моновенасыщенный жир, содержащийся в основном в оливковом масле.

Все ли ω -3 ПНЖК препараты «одинаково полезны»? По происхождению ω -3 жирные кислоты можно условно разделить на две группы: «растительные» и «морские». К «морским» прежде всего относится ДГК. В основном она содержится в рыбе, креветках, крабах и тканях морских животных. Второй представитель «морских» ω -3 кислот ДПК — вещество, встречающееся только у морских млекопитающих.

Растения, как наземные, так и водные, почти не синтезируют «морские» формы ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и не могут служить их источником.

К числу «растительных» ω -3 жирных кислот относятся АЛК и ЭПК. Растения в основном синтезируют АЛК. Попав в организм здорового человека, она без остатка превращается в активную «растительную» форму ω -3 жирных кислот ЭПК. Выбирая препарат ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, прежде всего следует обращать внимание на количество «морских» форм ДГК и ДПК. Содержание «растительных» форм ЭПК и АЛК будет достаточным в любом препарате. Богатые ДПК препараты заслуживают предпочтения, поскольку они способны эффективнее справиться с любой формой дефицита ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в организме. Необходимо «морских» форм: 500 мг. Таким образом, необходимо восполнить недостаток ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, составляющий не менее 200 мг «морских» форм (ДГК, ДПК) и 300 мг «растительных» (ЭПК и, необязательно, АЛК).

Для эффективной профилактики атеросклероза рекомендуется принимать 300 мг полиненасыщенных жирных кислот ω -3 типа в день. С целью профилактики злокачественных опухолей полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 типа необходимо принимать длительное время — в течение многих лет. В профилактических дозах полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 типа хорошо переносятся, не имеют побочного и токсического действия [45, 46].

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации перинатальной медицины (European Association of Perinatal Medicine, EAPM) суточная доза ДГК и ЭПК для беременных и кормящих составляет не менее 300 мг, при соотношении кислот 5:1; а для пациентов с кардиоваскулярной недостаточностью соотношение ЭПК к ДГК = 1,5:1.

Эксперты Национального института здоровья США не установили рекомендуемых количеств ω -3 жирных кислот, за исключением альфа-линоленовой кислоты. Средние ежедневные рекомендуемые количества для альфа-линоленовой кислоты перечислены ниже в граммах (табл. 1).

Для кардиологических пациентов ω -3 ПНЖК включены в рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (2017 г.) — «можно прибегнуть к назначению полиненасыщенных жирных кислот в дозе 2–4 г/сут для снижения уровня триглицеридов»; и рекомендации Американской ассоциации сердца (American

Таблица 1 Ежедневные рекомендуемые нормы альфа-линоленовой кислоты	
Этап жизни	Количество альфа-линоленовой кислоты
От 0 до 12 месяцев	0,5 г
Дети от 1 до 3 лет	0,7 г
Дети от 4 до 8 лет	0,9 г
Мальчики от 9 до 13 лет	1,2 г
Девочки от 9 до 13 лет	1,0 г
Юноши от 14 до 18 лет	1,6 г
Девушки от 14 до 18 лет	1,1 г
Мужчины	1,6 г
Женщины	1,1 г
Беременные женщины	1,4 г
Лактирующие женщины	1,3 г

Таблица 2 Рекомендации АНА по применению ω -3 ПНЖК		
Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Пациенты с гипертриглицеридемией
Пациенты без документированной ИБС	Пациенты с документированной ИБС	Ежедневно 2–4 г ЭПК + ДГК
Употребление рыбы (жирных сортов) 2 раза в неделю 300–500 мг ω -3 ПНЖК (ЭПК + ДГК) 1 раз в сутки, ежедневно	Ежедневно по 1 г ЭПК + ДГК	Прием ω -3 ПНЖК более 3 г в сутки под наблюдением врача снижает уровень ТГ в крови на 20–40%

Heart Association, АНА 2003 г.) (табл. 2). Максимальная безопасная цифра зависит от источников ω -3 — не более 7–8 г в сутки в виде рыбьего жира в капсулах и неограниченно в виде обычной еды [47].

Исходя из имеющихся научных данных, наиболее целесообразно назначать полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 типа для профилактики рака молочной железы, толстой кишки и простаты пациентам из групп риска. В мировой онкологии планируется проведение длительных интервенционных клинических испытаний по химиопрофилактике рака данных локализаций с помощью ПНЖК ω -3 типа. Для вспомогательного лечения онкологических больных: повышения эффективности лучевой и химиотерапии, в период предоперационной подготовки и реабилитации, борьбы с раковой кахексией при генерализации опухолевого процесса, полиненасыщенные жирные кислоты ω -3 типа следует назначать в дозах не менее 1,8–2 г в день, в максимальных дозах — 13–18 г в день.

Переносимость ω -3 ПНЖК

Препараты ω -3 ПНЖК обладают доказанной высокой безопасностью и хорошей переносимостью. Серьезных побочных явлений при приеме в терапевтических дозах не зарегистрировано. При наличии индивидуальной непереносимости рыбных продуктов возможны аллергические реакции на прием ω -3 ПНЖК. Прием ω -3 ПНЖК в дозе до 3 г в сутки не приводит к развитию нежелательных реакций. Однако у отдельных групп пациентов, например, страдающих сахарным диабетом, с повышенным риском развития кровотечений

или с высоким исходным уровнем липопротеидов низкой плотности, ω -3 ПНЖК следует назначать с осторожностью. Прием ω -3 ПНЖК в дозе более 3 г в сутки повышает риск развития кровотечений, однако случаи серьезных кровотечений не зарегистрированы. Высокие дозы скорее могут вызвать кровоточивость из носа или гематурию. Очень высокое потребление ω -3 ПНЖК («эскимосное» потребление) повышает риск развития геморрагического инсульта. Причинами подобных нарушений является способность ω -3 ПНЖК уменьшать тромбообразование, удлинять время кровотечения и снижать фактор фон Виллебранда.

Опасной может оказаться передозировка этими соединениями, которая намного тяжелее проявляется, чем их недостаток. Но достичь избытка полиненасыщенных жирных кислот в организме крайне тяжело, поскольку они очень медленно накапливаются. Поэтому опасным можно назвать только систематический и длительный прием высоких доз ω -3 ПНЖК.

Симптомы интоксикации:

- головные боли;
- тошнота;
- рвота;
- диспептические кишечные расстройства;
- боли в грудной клетке;
- обильные месячные.

Среди побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта возможны диспепсические расстройства в виде тошноты, в отдельных случаях — диареи, преимущественно на фоне высоких доз ω -3 ПНЖК. Однако эти явления носят нестойкий, быстро проходящий характер. В ряде научных публикаций в качестве возможной альтернативы приему ω -3 ПНЖК рекомендуется жирная рыба холодноводных сортов, употреблять которую рекомендуется по меньшей мере дважды в неделю. Вместе с тем следует помнить о возможной контаминации рыбы потенциально опасными продуктами — такими как соли тяжелых металлов, диоксины, метилртуть и полихлоринатные бифенилы. Попадание в организм солей тяжелых металлов может привести к нарушению функции центральной нервной системы и другим нарушениям. Кроме того, в неочищенном рыбьем жире могут присутствовать пестициды. Поэтому для проведения профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется использовать высокоочищенные ω -3 ПНЖК. ■

Литература

1. Burr M. L. Lessons from the story of n-3 fatty acids // Am J Clin Nutr. 2000; 71 (1): 397 S–398 S.
2. Kromann N., Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974 // Acta Med Scand. 1980; 208: 401–406.
3. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J. M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? // Eur Heart J. 2012, Feb; 33 (4): 436–443.
4. Sinclair H. M. The diet of Canadian Eskimos // Proc Nutr Soc. 1953; 12: 69–82.
5. Bang H. O., Dyerberg J., Sinclair H. M. The composition of the Eskimo food in north western Greenland // Am J Clin Nutr. 1980; 33: 2657–2661.
6. Lee K. W., Lip G. Y. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease // QJM. 2003, Jul; 96 (7): 465–480.
7. Schuchardt J., Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids // PLEFA. 2013; 89 (1): 1–8.

8. Kris-Etherton P. M., Harris W. S., Appel L. J. AHA Nutrition Committee. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: New recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (2): 151–152.
9. Тимова В. Н., Лисицын Д. М. Жирные кислоты. Физическая химия, биология и медицина. М.: Изд. Триада, 2006. 670 с.
10. Пристром М. С., Семенов И. И., Олихвер Ю. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: механизмы действия, доказательства пользы и новые перспективы применения в клинической практике // *Медицинские новости*. 2017; 3: 13–16.
11. Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans. In: Hamazaki T., Okuyama H., eds. *Fatty Acids and Lipids — New Findings, World Review of Nutrition and Diets*. 2001; 88: 100–108.
12. Singh R. B., Niaz M. A., Sharma J. P., Kumar R., Rastogi V., Moshiri M. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival-4 // *Send to Cardiovasc Drugs Ther.* 1997, Jul; 11 (3): 485–491.
13. Hopper L., Ness A., Higgins J. P., Moore T., Ebrahim S. GISSI-Prevenzione trial // *Lancet*. 1999, Oct 30; 354 (9189): 1557.
14. Marchioli R., Valagussa F. The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention // *Eur Heart J.* 2000, Jun; 21 (12): 949–952.
15. Marchioli R., Marfisi R. M., Borrelli G., Chieffo C., Franzosi M. G., Levantesi G., Maggioni A. P., Nicolosi G. L., Scarano M., Silletta M. G., Schweiger C., Tavazzi L., Tognoni G. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids according to clinical characteristics of patients with recent myocardial infarction: insights from the GISSI-Prevenzione trial // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007, Sep; 8 (1): S34–37.
16. Duda M. K., O'Shea K. M., Stanley W. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for the treatment of heart failure: mechanisms and clinical potential // *Cardiovasc Res.* 2009; 84: 33–41.
17. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study // *Circulation*. 1999, Feb 16; 99 (6): 733–735.
18. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Омега-3-жирные кислоты в кардиологической практике // *Consilium Medicum*. 2017; 10: 96–104.
19. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal*. 2016; 37 (39): 2999–3058.
20. Nakamura N., Hamazaki T., Ohta M., Okuda K., Urakaze M., Sawazaki S., Yamazaki K., Satoh A., Temaru R., Ishikura Y., Takata M., Kishida M., Kobayashi M. Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia // *Int J Clin Lab Res.* 1999; 29: 22–25.
21. Sampath H., Nambi J. M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism // *Annu Rev Nutr.* 2005; 25: 317–340.
22. Oi K., Shimokawa H., Hiroki J., Uwatuoku T., Abe K., Matsumoto Y., Nakajima Y., Nakajima K., Takeichi S., Takeshita A. Remnant lipoproteins from patients with sudden cardiac death enhance coronary vasospastic activity through upregulation of Rho-kinase // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 918–922.
23. Руденко В. Г. Актуальность применения омега-3 ПНЖК в клинической практике // Газета «Новости медицины и фармации». 2010, 9 (325).
24. Colussi G., Soardo G., Fagotto V., Sechi L. A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: are they so good? // *J. Metabolic. Synd.* 2017; 6: e120.
25. De Caterina R., Madonna R., Bertolotto A., Schmidt E. B. ω -3 Fatty Acids in the Treatment of Diabetic Patients Biological rationale and clinical data // *Diabetes Care*. 2007, Apr; 30 (4): 1012–1026.
26. Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П., Жукова Н. В., Антонюк М. В., Лобанова Е. Г., Калинина Е. П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // *Биомедицинская химия*. 2016; 3: 341–347.
27. Henderson N. C., Mackinnon A. C., Farmworth S. L. et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103 (13): 5060–5065.
28. Colussi G., Soardo G., Fagotto V., Sechi L. A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: are they so good? // *J. Metabolic. Synd.* 2017; 6: e120.
29. Yates C. M., Calder P. C., Ed. Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease // *Pharmacol. Ther.* 2014; 141: 272–282.
30. Kremer J. M., Lawrence D. A., Petrillo G. F., Litts L. L., Mullaly P. M., Rynes R. I., Stocker R. P., Parhami N., Greenstein N. S., Fuchs B. R. et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates // *Arthritis. Rheum.* 1995; 38 (8): 1107–1114.
31. De Winther M. P., Kanters E., Kraal G., Hofker M. H. NF- κ B signaling in atherogenesis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 904–914.
32. Кулина Е. В., Смолина Ю. А., Османов И. М., Сухоруков В. С., Мамедов И. С., Золкина И. В. Роль омега-3 жирных кислот при прогрессирующих заболеваниях почек // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 4: 81–86.
33. Kaizer L., Boyd N. F., Krinkov V. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study // *Nutr. Cancer*. 1989; 12: 61–68.
34. Bjorneboe A., Soyland E., Bjorneboe G. E. Effect of dietary supplementation licosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 1987; 117: 463–469.
35. Голоушенко И. Ю. Фооновое лечение атопического дерматита незаменимыми жирными кислотами Омега-3 и Омега-6 // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2004; 3: 58–59.
36. Gupta A. K., Ellis C. N., Tellnes D. C. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of fish oil and low-dose UVB in the treatment of psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 1989; 120: 801–807.
37. Гаврисюк В. К. Применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // *Укр. пульмон. журн.* 2001; 3: 5–10.
38. Kokjohn T. A., Roher A. E. Amyloid precursor protein transgenic mouse models and Alzheimer's disease: understanding the paradigms, limitations, and contributions // *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 340–347.
39. Stoll A. L., Locke C. A., Marangell L. B., Severus W. E. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review // *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids*. 1999; 60: 329–337.
40. Koletzko B., Agostoni C., Carlson S. E., Clandinin T., Hornstra G., Neuringer M., Uauy R., Yamashiro Y., Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development // *Acta Paediatr.* 2001; 90: 460–464.
41. Громова О. А., Торшин И. Ю., Сухих Г. Т., Баранов А. А., Прилепская В. Н., Тетруашвили Н. К., Уварова Е. В. Роли различных форм омега-3 ПНЖК в акушерстве и неонатологии. Публикация в рамках реализации национального проекта «Здоровье». М., 2009. 64 с.
42. Bloch M. H., Qawasm A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011, Oct; 50 (10): 991–1000.
43. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты // *Consilium Medicum*. 2016; 1: 5–12.
44. Kling D. F., Johnson J., Rooney M., Davidson M. Omega-3 Free Fatty Acids Demonstrate More Than 4-Fold Greater Bioavailability for EPA and DHA Compared with Omega-3-acid Ethyl Esters in Conjunction with a Low-Fat Diet: The ECLIPSE Study // *Journal of Clinical Lipidology*. 2011, May–June; 5 (3): 231.
45. BO3, URL: <http://www.earlynutrition.org/perilip/PeriLipRecommendations.html>.
46. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. М., 2017. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>.

Оценка функционального индекса жизнедеятельности и качества жизни у больных анкилозирующим спондилитом в зависимости от активности заболевания и наличия анемии

Г. И. Щербаков, кандидат медицинских наук

ГБУЗ МО Орехово-Зуевская ЦГБ, Орехово-Зуево

Резюме. Ревматические заболевания сохраняют статус важной проблемы для современного практического здравоохранения и научной деятельности. Неопределенность в отношении возникновения, тяжесть заболевания, быстрое снижение функциональных способностей, необходимость приема лекарственных препаратов приводят больных к потере способности осуществлять важные виды деятельности, утрате профессиональной независимости, снижению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, анемия, качество жизни, функциональный индекс, активность заболевания.

Evaluation of functional index of life and quality of life in patients with ankylosing spondylitis depending on the disease activity and the presence of anemia

G. I. Scherbakov

Abstract. Rheumatic diseases retain the status of an important problem for modern practical health care and scientific activities. Uncertainty about the occurrence, the severity of the disease, the rapid decline in functional abilities, the need to take drugs lead to the loss of patients' ability to carry out important activities, the loss of professional independence, reduce the quality of life of patients.

Keywords: ankylosing spondylitis, anemia, quality of life, functional index of disease activity.

Оценка функционального состояния больных является важным аспектом в ревматологической практике. В последние годы распространение получила оценка функциональной способности больных с помощью опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire), учитывающего функциональный индекс

нарушения жизнедеятельности. Для пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) это возникновение определенных трудностей или невозможности выполнения таких действий в повседневной жизни, как ходьба, одевание и уход за собой, соблюдение гигиены и осуществление других видов деятельности [1].

В последние годы особое внимание привлекает вопрос изучения качества жизни (КЖ) пациентов, страдающих хронической костно-суставной патологией, которая сопровожда-

ется болями, функциональными нарушениями, психологическими проблемами и социальными ограничениями, а также потребностью в длительной медикаментозной терапии. КЖ является интегральным показателем, отражающим степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению, а оценка взаимосвязи показателей КЖ и клинических параметров позволяет получить дополнительную

информацию о течении заболевания и эффективности применяемой медикаментозной терапии [2, 3].

Целью настоящего исследования было изучить состояние здоровья больных АС с помощью опросника оценки здоровья и функционального индекса нарушения жизнедеятельности HAQ в зависимости от активности заболевания и наличия анемии.

Материалы и методы исследования

Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения признака применялись различные алгоритмы статистического анализа. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в случае распределения величин, отличного от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test).

В исследование было включено 97 мужчин с АС, диагностированным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев. Из них у 47 (48,5%) пациентов была диагностирована анемия (средний уровень гемоглобина 123 (110,0; 126,0) г/л); у 50 (51,5%) пациентов анемия отсутствовала (средний уровень гемоглобина 142,0 (134,0; 149,0) г/л, различия между группами по уровню гемоглобина статистически достоверны ($p = 0,001$). Больные АС с анемией и без нее были сопоставимы по возрасту ($p = 0,382$). Средний возраст в группе пациентов без анемии составил 38 (30,0; 51,0) лет, в группе с анемией — 38 (30,0; 49,0) лет. Всем больным, включенным в исследование, был выполнен общий анализ крови, определен уровень С-реактивного белка.

Степень воспалительной активности АС определяли с использованием индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

Значение BASDAI, составляющее 4 и более балла, соответствовало высокой степени активности заболевания.

Оценку состояния здоровья и функционального индекса жизнедеятельности у больных АС оценивали с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire). Влияние АС на качество жизни было определено на основании опросника Short Form 36 (SF-36). Помимо восьми разделов опросника Short Form 36, были подсчитаны «Общий счет физических компонентов» и «Общий счет психических компонентов». Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, WMA) 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. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследованиях.

Результаты и их обсуждение

У 47 (48,5%) пациентов в группе с анемией индекс BASDAI составил 5,3 (3,5; 7,1). В группе пациентов без анемии индекс BASDAI составил 5,1 (3,7; 6,4). В сравнении показателей шкал опросника HAQ у больных АС с анемией и без анемии статистически значимых различий не выявлено $p \geq 0,05$. В группе пациентов с анемией выявлены взаимосвязи: «одевание и уход за собой» с эритроцитами ($p = 0,038$, $r = 0,303$), МСН ($p = 0,023$, $r = 0,330$); «вставание» со средним объемом эритроцита (MCV) ($p = 0,03$, $r = 0,318$), МСН ($p = 0,012$, $r = 0,365$); «прием пищи» со средней концентрацией Hb во всей пробе (MCHC) ($p = 0,018$, $r = 0,903$); «прогулки» с эритроцитами ($p = 0,013$, $r = 0,931$), МСН ($p = 0,034$, $r = 0,311$); «гигиеной» с Hb ($p = 0,05$, $r = 0,724$), МСН ($p = 0,04$, $r = 0,301$); «достижимый радиус действия» с MCV ($p = 0,011$, $r = 0,939$); «прочие виды деятельности» с Hb ($p = 0,04$, $r = 0,974$).

В группе пациентов без анемии выявлены взаимосвязи: «одевание и уход за собой» с Hb ($p = 0,018$, $r = 0,334$),

МСН ($p = 0,05$, $r = 0,721$); «вставание» с эритроцитами ($p = 0,021$, $r = 0,325$), МСН ($p = 0,012$, $r = 0,365$); «прогулки» с Hb ($p = 0,005$, $r = 0,390$), МСН ($p = 0,03$, $r = 0,815$); «гигиена» с МСН ($p = 0,005$, $r = 0,948$); «достижимый радиус действия» с Hb ($p = 0,028$, $r = 0,847$), МСН ($p = 0,002$, $r = 0,991$); «прочие виды деятельности» с MCV ($p = 0,012$, $r = 0,354$), МСН ($p = 0,023$, $r = 0,321$). В группах обследованных лиц с анемией и без анемии между «физическим компонентом здоровья» и «психическим компонентом здоровья» различия были статистически незначимы ($p = 0,968$ и $p = 0,928$ соответственно).

Наряду с этим в группе больных АС с анемией и «физическим компонентом здоровья» прослеживались взаимосвязи со средним объемом эритроцита ($p = 0,001$, $r = -0,297$), средней концентрацией гемоглобина во всей пробе ($p = 0,007$, $r = -0,263$). Корреляционная связь «психического компонента здоровья» прослеживалась между уровнем гемоглобина крови ($p = 0,008$, $r = -0,142$), средним объемом эритроцита ($p = 0,012$, $r = -0,139$), средней концентрацией гемоглобина во всей пробе ($p = 0,043$, $r = -0,297$).

Выводы

Таким образом, индекс HAQ и опросник SF-36 отражает возможность выполнять действия в повседневной жизни, выраженность болевого синдрома и может использоваться у больных АС в амбулаторно-поликлинической практике для оценки состояния здоровья, функциональных нарушений и эффективности проводимой терапии. ■

Литература

1. Журавлева М. О. Оценка состояния здоровья и функционального индекса жизнедеятельности у больных реактивным артритом // Вестник ОГУ. 2011. № 12 (131). С. 283–284.
2. Амирджанова В. Н., Горячев Д. В., Коршунов Н. И., Ребров А. П., Сороккая В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // Научно-практическая ревматология. 2009. № 6. С. 26–31.
3. Амирджанова В. Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 60–65.

Генерализованная лимфома, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

З. А. Хохлова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Р. А. Гилева*

Т. В. Середа*, кандидат медицинских наук

Н. А. Николаева*, кандидат медицинских наук

А. П. Тишкина**

Л. Ю. Золотухина***

Ю. М. Кириллова***

* НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Новокузнецк

** ГБУЗ КО НГКИБ № 8, Новокузнецк

*** ГБУЗ КО НГКБ № 29, Новокузнецк

Резюме. В статье дается характеристика лимфом при ВИЧ-инфекции. Представлены собственные наблюдения случаев диффузной В-клеточной лимфомы, диагностированной на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Показано разнообразие клинических проявлений и локализации процесса, трудности диагностики и дифференциальной диагностики при сочетании с другими СПИД-индикаторными заболеваниями.

Ключевые слова: лимфома, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, гистологическое исследование, дифференциальный диагноз.

Generalized lymphoma, associated with HIV infection

Z. A. Khokhlova, R. A. Gileva, T. V. Sereda, N. A. Nikolaeva, A. P. Tishkina, L. Yu. Zolotuhina, Yu. M. Kirillova

Abstract. The article gives a description of lymphoma in HIV infection. Our own observations of cases of diffuse B-cells lymphoma diagnosed at the late stages of HIV infection are presented. There is a variety of clinical manifestations and localization of the process, difficulties in diagnosis when combined with other AIDS-indicating diseases.

Keywords: lymphoma, HIV infection, immunosuppression, histological examination, differential diagnostics.

Лимфомы относятся к редким злокачественным лимфо-пролиферативным заболеваниям. У больных с ВИЧ-инфекцией выявляются в основном неходжкинские лимфомы (НХЛ), которые регистрируются в 200–600 раз чаще, чем в общей популяции, и относятся к вторичным заболеваниям [1–4]. По гистологическим характеристикам выделяют 5 типов НХЛ: диффузная крупноклеточная В-лимфома, первичная экссудативная лимфома, первичная В-клеточная лимфома ЦНС, лимфома Беркитта и лимфогранулематоз [2]. Иммунобластную лимфому в абсолютном большинстве

случаев выявляют у больных с ВИЧ-инфекцией при количестве CD4+ Т-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, с частотой 3% [1, 2, 4, 5]. В патогенезе имеет значение иммуносупрессия и наличие вируса Эпштейна–Барр, который выявляется у 50–80% пациентов [2, 6–9]. Основным симптом лимфом — увеличенные, уплотненные, малоподвижные и безболезненные лимфатические узлы. У большинства больных имеют место лихорадка, слабость, потеря массы тела, ночные поты. В зависимости от локализации процесса могут быть симптомы органических поражений (ЖКТ, ЦНС, печень, легкие, кости и др.) [4]. Как правило, диагноз устанавливают на поздней стадии лимфомы. Основным критерий диагностики — гистологическое исследование биоптата костного мозга

или лимфатического узла. Наиболее часто проводят дифференциальный диагноз с атипичным туберкулезом [2, 4]. Онкологический процесс у больных с ВИЧ-инфекцией быстро прогрессирует. Специфическая высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) в сочетании с химиотерапией на ранних стадиях болезни может давать определенный положительный эффект. Развитие первичной лимфомы у больных, не получавших ВААРТ, свидетельствует о самом неблагоприятном прогнозе при этой патологии среди всех СПИД-индикаторных заболеваний [2].

В г. Новокузнецке уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией составляет 216,3 на 100 тыс. населения, показатель пораженности 1881 на 100 тыс. населения (по официальным дан-

¹ Контактная информация: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

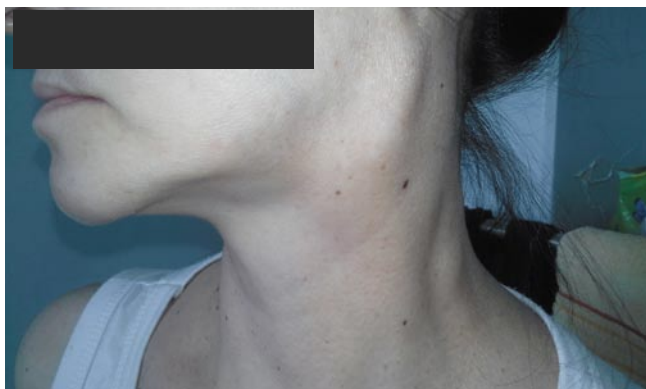


Рис. 1. Больная Д., 41 год

ным за 2016 г.). Ежегодно в инфекционные отделения госпитализируется более 400 взрослых больных с ВИЧ-инфекцией, преимущественно на поздних стадиях заболевания. Вместе с тем мы наблюдали лишь 4 случая НХЛ.

Наблюдение 1. Больная Д., 41 год (рис. 1). Поступила в инфекционное отделение 07.04.15 с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 39 °С, боль в горле и в области шеи. Заболела 25.03.15: лихорадка, боль в горле. 02.04 обратилась в поликлинику, осмотрена терапевтом и ЛОР-врачом, направлена на госпитализацию с диагнозом: лакунарная ангина, тяжелое течение. При поступлении хронические заболевания, употребление наркотиков, ВИЧ-статус отрицала, отмечала ангины 1–2 раза в год. Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Т — 38,2 °С. Кожные покровы бледно-розовые, теплые. Слизистые зева ярко гиперемированы, слева миндалины значительно увеличены в объеме, почти сплошь покрыты гноем. Увеличены подчелюстные лимфоузлы. Шейные лимфоузлы слева увеличены до 2 см в диаметре, болезненные. Язык обложен, влажный. В легких и сердце без выраженной патологии, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 74 уд./мин, ЧДД 18/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не увеличена. В гемограмме от 08.04 СОЭ 80 мм/ч, лейкоциты $7,7 \times 10^9$, П 11, С 59, Л 9, М 21, Тр 304×10^9 , Эр $2,8 \times 10^{12}$, гемоглобин 80 г/л. В биохимическом анализе крови билирубин 11,0 мкмоль/л, АСТ 58 ЕД/л, АЛТ 54 ЕД/л, амилаза 21 ЕД/л, общий белок 58 г/л, мочевины 5,7 ммоль/л. Из зева выделена культура *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus viridans*. ЭКГ: синусовая тахикардия, без изменений в миокар-

де. Диагностический поиск включал обследование на дифтерию, туляремию, туберкулез. Лечение: инфузионная терапия — 1250,0 мл/сут, антибактериальная терапия: Амписид 3,0 × 3 раза/сут в/в кап., симптоматическая терапия, местное лечение. С 10.04 усиление антибактериальной терапии гентамицином 80,0 × 3 раза/сут в/м и доксициклином по 1,0 × 2 раза/сут.

10.04 было выявлено, что больная ВИЧ-инфицирована, диагноз установлен в 2010 г., в марте 2015 г. уровень CD4+ составил 10 клеток. Назначенную ВААРТ не принимает. К 13.04 развились орофарингеальный кандидоз, хейлит, что потребовало назначения флуконазола. Состояние оставалось стабильным. Сохранялись лихорадка, лимфаденопатия, изменения в зеве, умеренно выраженная диарея. 15.04 состояние ухудшилось, присоединилась рвота до 5 раз. Зафиксировано резкое снижение ПТИ — 17,1%, повышение фибринолиза (360 мин), снижение общего белка (47 г/л) и альбумина (16 г/л) при нормальных показателях АЛТ (30,5 ЕД/л) и незначительном повышении АСТ (50,3 ЕД/л). Гипонатриемия (127,8), показатели кислотно-основного состава в пределах нормы (pH 7,43; PCO₂ 36,1; BE 0,1; SBC 24,1). В дальнейшем, несмотря на лечение (трансфузия свежезамороженной плазмы, дезинтоксикационная терапия, цефтриаксон по 2,0 × 2 раза/сут в/в), усугублялась тяжесть состояния, нарастала полиорганная недостаточность, асцит, анемия. При сохранном состоянии сознания 21.04 в 23.25 произошла остановка сердечной деятельности, констатирована смерть.

При жизни также проведено обследование: рентгенография органов грудной клетки (ОГК) от 15.04 без патологии.

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) от 16.04: печень +3 см; асцита, увеличения абдоминальных л/узлов не выявлено. Желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки без изменений. Кровь на стерильность многократно — отриц. Цитологическое исследование мазка с миндалин от 17.04: большое количество бациллярной флоры, клетки плоского эпителия с дегенерацией ядер; атипичные клетки в препарате не найдены. Мокрота на пневмоцисты от 16.04 отриц. В общем анализе крови 20.04 и 21.04 гиперлейкоцитоз ($22,6 \times 10^9$, $21,7 \times 10^9$), прогрессирующая анемия (Эр $2,1 \times 10^{12}$), сдвиг лейкоформулы до промиелоцитов и атипичных клеток, тромбоцитопения (133×10^9), снижение гематокрита до 0,19. Биохимический анализ крови от 20.04 без патологии. Протромбин по Квику 324,8, эуглобулиновый фибринолиз 360 мин.

Посмертный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний IVB, фаза прогрессирования. Тяжелый сепсис. Полиорганная недостаточность. Грибковое поражение желудочно-кишечного тракта. Анемия сложного генеза. Нефропатия. Лимфаденопатия. Туберкулез лимфоузлов? Отек, набухание головного мозга. Отек легких.

При патологоанатомическом исследовании обнаружено диффузное поражение внутренних органов (легкие, печень, селезенка, сердце, надпочечники, почки) клетками типа лимфобластов, лимфоцитоподобных с большим количеством митозов, в том числе патологических. При бактериологическом исследовании крови из сердца и селезенки высеяна культура *Klebsiella pneumoniae*, что расценено как доказательство развития сепсиса. Непосредственная при-

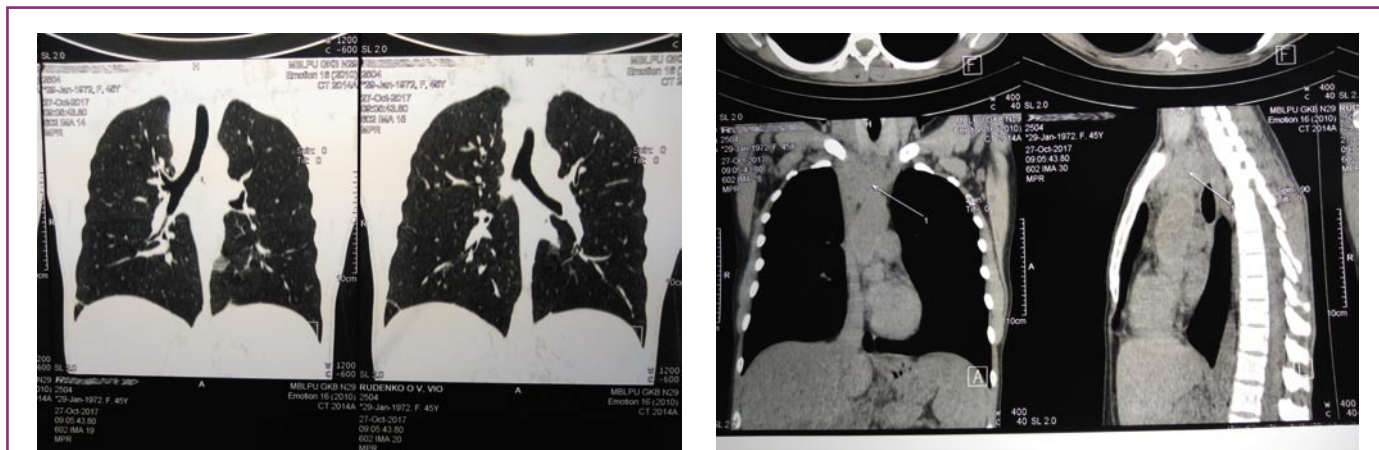


Рис. 2. Пациентка Р., 45 лет

чина смерти — отек головного мозга. Патологоанатомический диагноз. Основной: ВИЧ-ассоциированная диффузная лимфома с поражением легких, печени, селезенки, сердца, надпочечников, почек. ВИЧ-ассоциированный сепсис. Осложнения: гепатоспленомегалия. Тяжелые дистрофические изменения всех внутренних органов. Отек головного мозга.

Данный пример свидетельствует о трудностях прижизненного установления диагноза лимфомы при ВИЧ-инфекции, о злокачественности лимфопролиферативного процесса с быстрым прогрессированием в сочетании с сепсисом и неблагоприятным исходом.

Наблюдение 2. Пациент С., 32 года, поступил в инфекционный стационар 20.06.2017 с жалобами на слабость, асимметрию лица, нарушение зрения. Заболел остро 7.06: появилось темное пятно перед правым глазом, осмотрен окулистом, диагноз: ретинит? Через 3 дня — онемение нижней губы, правой половины туловища, отек правой половины лица. На магнитно-резонансной томографии головного мозга от 09.06.2017 обнаружены гипер- и изоинтенсивные очаги в лобных и теменных долях, подкорковых ядрах предположительно сосудистого генеза, лимфаденопатия шеи. С 15.06 субфебрилитет до 37,7 °С. 19.06 усиление асимметрии лица. Анамнез жизни: наркомания, хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция с 2012, ВААРТ принимает с 15.06.2017. CD4 31 кл.

При поступлении состояние средней тяжести, в сознании, адинамичен. Определяются симптомы интоксикации. Гематомы на коже, умеренная гиперемия в зеве, обложен язык. АД

140/100 мм рт. ст., ЧСС 109. По внутренним органам патологии не выявлено; сомнительные менингеальные симптомы, парез верхней и нижней ветвей лицевого нерва справа. Заподозрен ВИЧ-ассоциированный энцефалит. В гемограмме тромбоцитопения (47×10^9), анемия (Эр $3,0 \times 10^{12}$, Нв 74). Ликвор: Ц — 783 кл, Н — 93%, б — 1,65 г/л, Панди 3+. С 27.06 состояние ухудшилось, присоединился геморрагический синдром, тахикардия. Контрольная люмбальная пункция, ликвор: Ц — 1898, Н — 94%, б — 0,66 г/л. 28.09 проведена повторно магнитно-резонансная томография головного мозга: дополнительно выявлено изоинтенсивное образование в правом мекелевом пространстве, с распространением вдоль намета мозжечка, толщиной до 10 мм, патологически накапливающее контрастное вещество, 7-я пара черепно-мозговых нервов справа утолщена до 5 мм. Заключение: дифференцировать между лимфомой и менингеомой. 29.06 у больного появились позывы на рвоту; живот подвздут, стул «мелена». При проведении эзофагогастродуоденоскопии установлены синдром Меллори–Вейса, состоявшееся кровотечение, острые язвы желудка, эрозивный бульбит и дуоденит. УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия. На рентгенограмме ОГК пневмония слева. В гемограмме Эр $1,47 \times 10^{12}$, Нв 49, Тр 20×10^9 . Вечером 29.06 появилась одышка до 42/мин, признаки острой почечной недостаточности: олигоурия, возрастание азотистых шлаков. 30.06 состояние терминальное, в 19.30 констатирована смерть.

Исследование ликвора: полимеразная цепная реакция на ЦМВ, ВЭБ, герпес отриц., бак. посев на м/фл.,

грибы — отриц. Исследование на КУМ мокроты, мочи, кала — отриц. Иммуноферментный анализ крови на токсоплазмоз (IgG+, IgM-), ЦМВ (IgG+, IgM-), грибы (IgM-), сифилис — отриц. Кровь на стерильность и гемокультуру — отриц.

Посмертный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний IVB. ВИЧ-ассоциированный менингит неуточненной этиологии. Лимфома головного мозга? Опухоль головного мозга? Осложнения: полиорганная недостаточность.

Патологоанатомический диагноз: ВИЧ-ассоциированная генерализованная мелкоклеточная лимфома с поражением головного мозга, легких, лимфатических узлов средостения, печени, почек, надпочечников, селезенки. Осложнения: опухолевая интоксикация. Глубокие дистрофические изменения внутренних органов.

Случай демонстрирует трудности прижизненного дифференциального диагноза лимфомы с другими поражениями ЦНС при ВИЧ-инфекции, быстрое прогрессирование болезни с генерализацией процесса, вовлечением ЦНС и неблагоприятным финалом.

Наблюдение 3. Пациентка Р., 45 лет (рис. 2). Находилась в инфекционном отделении с 23.10 по 26.11.2017 (34 дня). Жалобы при поступлении: слабость, лихорадка до 38,5–40 °С, покашливание. ВИЧ-инфекция выявлена в 2014 г., по данным иммунограммы, CD4 = 70 кл/мкл (апрель 2017). ВААРТ получала нерегулярно. Ухудшение самочувствия, лихорадку отмечает в течение 2 месяцев. При рентгенографии ОГК выявлено образование в верхнем средостении, и большая

направлена в стационар. В анамнезе наркомания много лет, хронический гепатит С, узловатый зоб.

При первичном осмотре состояние средней тяжести, в сознании, положение активное. Пониженного питания. Кожа бледно-розовая, на голенях плотные инфильтраты 4–5 см, флюктуации нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких, сердце без патологии, печень до +3 см ниже реберной дуги. В динамике отмечались периодические подъемы температуры до 38,5–38,7 °С, увеличение печени и селезенки. Изменения при спиральной компьютерной томографии от 27.10.2017: в верхнем этаже переднего средостения с уровня апертуры грудной клетки выявляется дополнительное патологическое объемное образование гомогенной плотности, с относительно четким контуром, 47,4 × 54,3 мм, смещающее трахею влево. Увеличена группа паратрахеальных, параваскулярных, преваскулярных, прикорневых лимфоузлов с двух сторон до 16 мм по короткому радиусу. Пневмофиброз. Заключение: объемное образование переднего средостения. Дифференцировать с лимфомой, зобом щитовидной железы, липомой.

С 07.11 ухудшение состояния, боли в животе, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, увеличение объема живота, снижение диуреза. В биохимическом анализе крови повышение креатинина (246,7–334,3 мкмоль/л) и мочевины (25,4 ммоль/л), метаболический ацидоз, по УЗИ ОБП — гепатоспленомегалия, асцит (07.11.2017), гидронефроз справа (11.11.2017). Предположен хронический вирус-ассоциированный гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность. В дальнейшем постепенная отрицательная динамика: нарастание отеков с распространением на лицо и руки, прогрессирование почечной недостаточности (в крови мочевина 30,18 ммоль/л, креатинин 376,6 мкмоль/л), с 23.11 присоединение дыхательной недостаточности, приведшие 26.11 к летальному исходу.

Общий анализ крови от 02.11.2017: СОЭ 60, Нв 80 г/л, Эр 2,6 ед/л, Л 4,5 ед/л, э 1%, ю 1%, п 17%, с 66%, лим 12%, мн 3%, тр 114,0 ед/л, гематокрит 0,23; от 24.11.2017 снижение тр — 21,0 ед/л. Многократное исследование крови на стерильность, грибы — отрицательно, исследование мокроты (24.10.2017 — пневмококк 10⁵ КОЕ/мл), мочи, кала на ВК отрицательно. В иммуно-

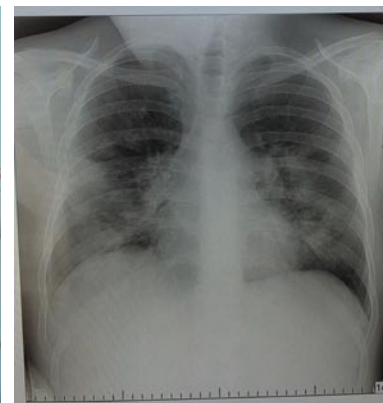


Рис. 3. Пациент С., 30 лет

грамме от 25.10.2017 СД4 = 7 кл/мкл. Эхокардиография без патологии. Пациентке проводилась антибактериальная, гормональная, противогрибковая, диуретическая терапия, трансфузии свежзамороженной плазмы, эритромазы, ВААРТ.

Посмертный диагноз: ВИЧ-инфекция, IVB стадия. ВИЧ-ассоциированный сепсис. Не исключается лимфома средостения. Осложнения: полиорганная недостаточность (печеночно-клеточная, почечная, дыхательная, цитопения). Застойная пневмония. Отек легких. Энцефалопатия сложного генеза. Отек головного мозга. Хронический вирусный гепатит С. Непроходимость. Анемия, тромбоцитопения.

Патологоанатомический диагноз. Основной: ВИЧ-ассоциированная диффузная крупноклеточная лимфома с поражением средостения, внутригрудных парааортальных лимфатических узлов, селезенки, почек, плевры, брюшины. Осложнения: отек легких. Отек головного мозга. Тяжелые дистрофические изменения внутренних органов. Сопутствующие: хронический вирусный гепатит С. Заключение: при патологоанатомическом исследовании у больной, страдающей ВИЧ-инфекцией, обнаружено диффузное поражение внутренних органов (селезенка, почки, внутригрудные и парааортальные лимфатические узлы, плевра, брюшина, средостение) крупными лимфоцитоподобными клетками с большим количеством митозов, в том числе патологических.

В данном случае объемное образование в средостении (предположительно лимфома) было обнаружено за 1 мес до летального исхода пациентки. Диагноз диффузной лимфо-

мы, специфическое поражение других органов и систем были установлены только при патологоанатомическом исследовании.

Наблюдение 4. Пациент С., 30 лет (рис. 3). Госпитализирован в инфекционное отделение 28.09.2017 по поводу ВИЧ-инфекции IVB стадии, фаза прогрессирования, двусторонняя полисегментарная пневмония, с жалобами на повышенную температуру, одышку, кашель, слабость. С 24.09.2017 лихорадка, одышка. По данным рентгенографии ОГК 28.09.2017 двусторонняя полисегментарная пневмония. Прогрессирование основного заболевания? Присоединение оппортунистической инфекции (пневмоцистоз, туберкулез)? Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 2016 г., получает ВААРТ. СД4 = 400 кл (обследован в сентябре 2017 г.). Наркомания много лет, последний раз употреблял наркотики в июне 2017 г. Диагностирован хронический гепатит С без биохимической активности. С апреля 2017 г. появились увеличенные лимфоузлы шеи справа, лихорадка до 39,6 °С. Обследован в онкологическом диспансере, по результатам гистологического исследования установлен диагноз В-крупноклеточной лимфомы 3-й стадии с поражением периферических лимфоузлов, проведено 3 курса химиотерапии (доксорубин, винкристин, ритуксимаб).

При поступлении состояние тяжелое за счет интоксикации, в сознании, положение активное. Удовлетворительного питания. Кожные покровы телесного цвета. Лицо асимметрично, увеличение и деформация шеи справа (фото), опухоль диаметром 12–15 см (конгломерат лимфоузлов, отек мягких тканей). Отеков нет. Дыхание жесткое, 24/мин,

сухие хрипы по всем легочным полям, справа влажные хрипы. АД 100/60 мм рт. ст., тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 100/мин. Живот мягкий, безболезненный, печень на 3,5–4 см ниже реберной дуги, плотная. Селезенка у края ребер. В гемограмме СОЭ 52 мм/час, Эр $3,5 \times 10^{12}$, Л $9,9 \times 10^9$, базофилы 2%, эозинофилы 4%, бласты 26%, промиелоциты 2%, миелоциты 2%, юные 4%, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 2%, лимфоциты 42%, моноциты 14%, тромбоциты $94,5 \times 10^9$. В биохимическом анализе крови выявлены повышение печеночных ферментов (АЛТ/АСТ — 73,7/136,1 ЕД/л), азотистых шлаков (мочевина 14,08 ммоль/л, креатинин 146,6 мкмоль/л), снижение глюкозы (2,91 ммоль/л). По результатам исследования кислотно-основного состояния венозной крови — метаболические нарушения: рН 7,394, PCO_2 29,1↓, PO_2 36↓, BE_s –6,2, BE_{ecf} –7,3, % SO_2 с 69,9%. Спиральная компьютерная томография ОГК от 05.10.2017. Диффузно по всем легочным полям обеих легких симметрично, больше в прикорневой зоне выявляется альвеолярное поражение в виде пятнистого уплотнения по типу матового стекла, с частичным сохранением субплевральных участков легких. Дополнительно в обоих легких определяются одиночные разнокалиберные гиперденсивные очаги размером от 3 до 12 мм. Лимфатические узлы увеличены до 12 мм. Заключение: двусторонняя пневмоцистная пневмония. Очаговое поражение легких дифференцировать с метастатическим поражением, септической эмболией, очаговым туберкулезом. Туберкулез исключен при консультации фтизиатра. Проводилась дезинтоксикационная, антибактериальная (цефтриаксон, Хемомицин, Бисептол, ко-тримоксазол), противогрибковая (флуконазол), симптоматическая терапия. 02.10 носовое кровотечение, подкожные кровоизлияния на предплечьях. На фоне проводимой терапии с 09.10 наметилась положительная динамика, проявившаяся в уменьшении интоксикации, нормализации температуры, исчезновении одышки, улучшения физикальной картины в легких. Однако с 12.10 вновь лихорадка до 38,1 °С, усилился кашель со слизистой мокротой, появились множественные влажные хрипы в легких по всем полям. 15.10 с 20:00 стали нарастать признаки дыхательной недостаточности, в 22:00 произошла оста-

новка сердечной деятельности и дыхания. Реанимационные мероприятия не эффективны, констатирована смерть.

Лабораторно в динамике в гемограмме установлено снижение гемоглобина и тромбоцитов, в биохимическом анализе, наряду с нормализацией печеночных и почечных показателей, возрастание ЛДГ до 1938,7 ЕД/л. Снижение протромбина по Квику до 57,2%. В мокроте 29.09 обнаружены пневмоцисты, выделена культура *Candida albicans*. Посевы крови и мочи отрицательны.

Посмертный диагноз. ВИЧ-инфекция IVБ-В, фаза прогрессирования. Пневмоцистная пневмония, тяжелое течение. В-крупноклеточная лимфома 3-й стадии с поражением периферических лимфоузлов. Осложнения: тяжелый сепсис. Полиорганная недостаточность. Эндотоксический шок. Отек легких. Энцефалопатия сложного генеза. Отек головного мозга. Нефропатия. Анемия сложного генеза. Хронический вирусный гепатит. Фон: наркомания.

Патологоанатомический диагноз. Основной: ВИЧ-ассоциированная диффузная В-клеточная лимфома с поражением периферических, внутригрудных, парааортальных лимфатических узлов, селезенки, печени, почек, стенки желудка. Осложнения: отек легких. Отек головного мозга. Тяжелые дистрофические изменения внутренних органов. Сопутствующее заболевание: наркомания.

В приведенном клиническом случае диагноз В-клеточной лимфомы был установлен при жизни, проводилась активная химиотерапия на фоне ВААРТ. Тем не менее прогрессирование онкологического процесса остановить не удалось.

Выводы

1. В-клеточную лимфому целесообразно включать в круг дифференциального диагноза оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции.
2. В-клеточная лимфома развивается, как правило, на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, имеет быстро прогрессирующее течение с выраженным интоксикационным синдромом и вовлечением разных органов и систем, в том числе головного мозга.
3. В-клеточная лимфома у больных с ВИЧ-инфекцией часто сочетается с другими оппортунистическими

заболеваниями (в нашем наблюдении — с пневмоцистной пневмонией, грибковыми поражениями) и сопутствующей патологией (хронический гепатит С, наркомания).

4. При выявлении В-клеточной лимфомы на поздней стадии ВИЧ-инфекции, даже на фоне ВААРТ и химиотерапии, прогноз неблагоприятный. ■

Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 608 с.
2. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012. М.: Р. Валент. 2012. 528 с.
3. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В., Беляева В. В., Ермак Т. Н., Канестри В. Г., Шахильян В. И., Козырина Н. В., Буравцова В. В., Нарсия Р. С., Хохлова О. Н., Покровская А. В., Ефремова О. С., Коннов В. В., Куимова У. А., Попова А. А. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. № 6 (Приложение).
4. Пивник А. В., Туманова М. В., Серегин Н. В., Пархоменко Ю. Г., Тишкевич О. А., Ковригина А. М., Лыкунов Е. Б. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // Клиническая онкогематология. Обзоры. 2014. Т. 7. № 3.
5. Покровский В. И., Лобзин Ю. В., Волжанин В. М., Белозеров Е. С., Буланьков Ю. И. Инфекции нервной системы с прогрессирующим течением. СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2007. 264 с.
6. Горейко Т. В., Калинина Н. М., Дрыгина Л. Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1. № 2. С. 121–130.
7. Pagano J. S. Viruses and lymphomas // N. Eng. J. Med. 2002. Vol. 347. № 2. P. 78–79.
8. Шахильян В. И., Ядрихинская М. С., Сафонова А. П., Домонова Э. А., Шитулина О. Ю., Альварес-Фигероа М. В., Долгова Е. А., Тишкевич О. А. Структура вторичных заболеваний и современные подходы к их лабораторной диагностике у больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 1. С. 24–30.
9. Yachie A., Kanegane H., Kasahara Y. Epstein-Barr virus-associated T-/natural killer cell lymphoproliferative diseases // Semin. Hematol. 2003. Vol. 40. № 2. P. 124–132.

Перспективная оценка изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты

А. А. Семенкин¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Семенова

О. И. Чиндарева

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье освещены результаты проспективной оценки изменений корня аорты у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты и возможности консервативного лечения расширения корня аорты при наличии дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, проспективное исследование, измерение корня аорты, эхокардиография.

A prospective assessment of aortic root changes in individuals with undifferentiated congenital connective tissue dysplasia using a modified method for determining the reference diameter of the aortic root

A. A. Semenkin, E. V. Semenova, O. I. Chindareva, E. N. Loginova, G. I. Nechaeva

Abstract. The article presents results of a prospective assessment of changes in aortic root in individuals with undifferentiated congenital connective tissue dysplasia using a modified method for determining the reference diameter of the aortic root and the possibility of medical treatment of aortic root enlargement in the presence of connective tissue dysplasia.

Keywords: Congenital connective tissue dysplasia, longitudinal study, aortic root measurement, echocardiography.

Сосудистый синдром в виде разрыва аневризм аорты и других сосудов, по данным исследований, является основной причиной внезапной смерти лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [1]. В настоящее время более 40% пациентов с аневризмами грудной аорты остаются асимптомными на момент постановки диагноза, который нередко выявляется только при развитии острого аортального синдрома [2, 3]. Сосудистые поражения наиболее полно описаны при известных синдромных формах ДСТ — синдроме Марфана (СМ), Элерса—Данло и др.

Однако изменения сосудов закономерно возникают и при недифференцированной форме ДСТ (НДСТ) [4]. По данным проспективных наблюдений было определено, что клинические исходы при несиндромных аневризмах аорты и аневризмах аорты на фоне НДСТ сходны с таковыми при СМ [5, 6].

Структурно-функциональные изменения сосудов у лиц с синдромными и недифференцированными формами ДСТ формируются прогрессивно: в случае НДСТ — в течение длительного времени; в случае определенных синдромов, как правило, — в более ранние сроки. Известно, что сосудистый синдром при ДСТ может манифестировать в 8–9 лет, подростковом или молодом возрасте, прогрессируя в дальнейшем [7]. При этом у пациентов с СМ расширение

корня аорты (РКА) в возрасте 5 лет встречается в 35% случаев, в возрасте 20 лет в 2 раза чаще (70%), а в возрасте 40 лет — у 80% пациентов [8, 9].

Согласно собственным исследованиям, у лиц с НДСТ РКА встречается почти у каждого десятого пациента [10]. Средний возраст выявления указанной патологии аорты у лиц с НДСТ составляет $30,56 \pm 8,42$ года [7]. Таким образом, очевидно, что вероятность выявления РКА у пациентов с ДСТ зависит от возраста обследования этих пациентов.

В то время как темпы увеличения диаметра корня аорты при синдромных ДСТ известны, то у лиц с НДСТ этот вопрос остается недостаточно изученным. Однако сходство патогенеза и клинических исходов с таковыми при СМ позволяет предположить необходимость

¹ Контактная информация:
asemyonkin@mail.ru

Таблица 1

Общая характеристика групп

Показатель	Контроль (n = 45)	НДСТ (n = 46)	p
Возраст, годы	32,04 ± 8,37	34,30 ± 10,59	0,26
Мужчины, n	24 (53,3%)	23 (50,0%)	0,75
Рост, м	172,73 ± 9,65	172,70 ± 9,33	0,99
СВСТ, баллы	0,42 ± 0,69	2,65 ± 1,93	< 0,001
ДК, баллы	7,19 ± 5,03	36,27 ± 13,29	< 0,001
Время наблюдения, годы	3,04 ± 0,95	3,11 ± 1,04	0,76

Примечание. СВСТ — системная вовлеченность соединительной ткани; ДК — диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996). Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

наблюдения этих пациентов независимо от исходных размеров аорты.

В отечественных и международных рекомендациях для диагностики расширения корня аорты по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) используется алгоритм, предложенный М. J. Roman и соавт. (1989) [11], также упоминается метод R. B. Devereux (2012) [12]. При разработке данных алгоритмов пациенты с НДСТ, потенциально имеющие расширение аорты, не исключались из референтных групп, что, по нашему мнению, повлияло на точность указанных способов. По результатам обследования лиц без признаков НДСТ нами был разработан модифицированный способ, потенциально обладающий большей чувствительностью в выявлении РКА [13].

Учитывая приведенные данные, целью настоящего исследования являлась проспективная оценка изменений корня аорты у пациентов с НДСТ, исходно имеющих нормальные размеры, с использованием модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты.

Материалы и методы исследования

В проспективное наблюдательное исследование с элементами исследования типа «случай-контроль» был включен 91 практически здоровый доброволец (мужчины и женщины в возрасте от 16 до 50 лет, не занимающиеся тяжелым физическим трудом), проходивший обследование в рамках ежегодных медицинских осмотров в поликлинике ЗСМЦ ФМБА России и клинике ФГБОУ ВО ОмГМУ, участвовавший в исследовании по разработке модифицированного способа определения должного диаметра корня аорты и давший согласие на повторное обследование в сроки от 2 до 5 лет от момента первичного [10]. Группу НДСТ составили 46 добровольцев (23 мужчины и 23 женщины), группу контроля — 45 человек (24 мужчины и 21 женщина). Лица с исходным рас-

ширением корня аорты, выявившимся по любому алгоритму, в исследование не включались.

Всем включенным добровольцам проводилось общеклиническое обследование, трансторакальная ЭхоКГ и расчет должного диаметра корня аорты (ДДКА).

Общеклиническое обследование заключалось в детальном расспросе больного, антропометрическом исследовании с расчетом площади поверхности тела (ППТ) и выявлении внешних признаков ДСТ [4, 14]. Для выявления внутренних признаков ДСТ анализировались амбулаторные карты пациентов с оценкой имеющихся результатов обследований (рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические исследования).

Клинические проявления трактовали как НДСТ и относили к соответствующей группе при наличии внешних или внутренних признаков с вовлечением в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхолегочная, пищеварительная, нервная, органа зрения и т. д.), или при значении диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) 17 и более баллов согласно рекомендациям РНМОТ, либо при соответствии одному из фенотипов ДСТ (марфано-подобный, марфаноидная внешность, элерсоподобный, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый, повышенная диспластическая стигматизация) согласно рекомендациям Российского общества кардиологов (группа НДСТ) [4, 14].

Трансторакальная эхокардиография проводилась для исключения патологии сердца и определения фактического размера корня аорты (ДКА), конечного диастолического размера левого желудочка (КДР) и расчета массы миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ), индекса ММЛЖ и отношения ММЛЖ/КДР при первичном обследовании и в динамике. Размер корня аорты определялся согласно современным рекомендациям по ЭхоКГ в парастеральной пози-

ции по длинной оси на уровне синусов Вальсальвы в диастолу согласно конвенции leading edge — to leading edge [15–18]. КДР определялся в парастеральной позиции в М-режиме согласно стандартной методике. Расчет ММЛЖ производился на основе измерений, полученных в М-режиме, по формуле, рекомендованной Американским обществом по эхокардиографии (American Society of Echocardiography, ASE) [16].

Расчет ДДКА производился с использованием модифицированного способа с учетом возраста, пола и ППТ [13], способов M. J. Roman et al. (1989) [11] и R. B. Devereux (2012) [12]. При сравнении ДДКА с фактическими значениями, полученными при ЭхоКГ, расширение аорты диагностировали при отклонении фактического значения на 2 и более стандартных отклонений от ДДКА (согласно соответствующим алгоритмам).

Обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в программе SPSS v.13.00. Данные представляли как среднее ± стандартное отклонение. В графиках данные представляли как среднее ± 2 стандартные ошибки, планка погрешности соответствовала двум стандартным ошибкам (доверительный интервал). Сравнение средних значений двух выборок проводили при помощи t-теста Стьюдента. Для дихотомических переменных использовали метод χ^2 . При наличии более двух независимых выборок использовали простой дисперсионный анализ ANOVA. Связи между признаками (сила и направление) оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r). Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Характеристика групп на момент начала исследования и сроки наблюдения представлены в табл. 1. Группы были сравнимы по полу, росту и возрасту. Срок наблюдения составил около трех лет в обеих группах. Диагностический коэффициент ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечаевой (1996) в группе контроля составил от 0 до 15,66 балла, в группе НДСТ — от 19,54 до 76,69. Количество баллов системной вовлеченности соединительной ткани в группе контроля составило от 0 до 2 баллов, в группе НДСТ от 0 до 7 баллов. Распределение по фенотипам в группе НДСТ было следующим: 31 человек (67,4%) — повышенная диспластическая стигматизация, 9 чело-

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп по антропометрическим данным в динамике

Показатель	Контроль (n = 45)			НДСТ (n = 46)		
	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ
Вес, кг	74,64 ± 15,59*	75,44 ± 15,06**	0,80 ± 5,90	66,70 ± 13,25	66,93 ± 12,91	0,24 ± 2,15
	p = 0,37			p = 0,46		
ИМТ, кг/м ²	24,82 ± 3,65***	25,14 ± 3,89***	0,32 ± 2,08	22,27 ± 3,48	22,35 ± 3,33	0,08 ± 0,69
	p = 0,30			p = 0,46		
ППТ, м ²	1,88 ± 0,23*	1,88 ± 0,22*	0,01 ± 0,06	1,79 ± 0,20	1,79 ± 0,20	0,00 ± 0,03
	p = 0,34			p = 0,41		

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ППТ — площадь поверхности тела; Δ — абсолютные изменения показателя за период наблюдения. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 при сравнении с соответствующим значением группы НДСТ.

век (19,6%) — марфаноидная внешность и по 3 человека (по 6,5%) — элерсиподобный фенотип и доброкачественная гипермобильность суставов.

Сравнительная характеристика обследованных групп по антропометрическим данным в динамике представлена в табл. 2. Пациенты с НДСТ характеризовались меньшими значениями веса, индекса массы тела (ИМТ) и ППТ в начале и в конце наблюдения. При динамическом контроле значимых изменений указанных показателей внутри групп не отмечалось. Межгрупповых различий по динамике веса, ИМТ и ППТ за период наблюдения (Δ) выявлено не было (p = 0,54, p = 0,45 и p = 0,58 соответственно).

Сравнительная характеристика групп по показателям ЭхоКГ и расчетным значениям ДДКА в динамике представлена в табл. 3.

Показатели КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ были значимо ниже в группе НДСТ в сравнении с контрольной группой как исходно, так и в конце периода наблюдения. Нормализованный по ППТ КДР значимо не различался между группами в оба периода наблюдения (p = 0,63, p = 0,64, в начале и в конце наблюдения соответственно). КДР внутри групп практически не изменился при повторном обследовании. ММЛЖ, ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ достоверно увеличились в группе контроля. В группе НДСТ выяв-

лена только тенденция к увеличению этих показателей. Межгрупповых различий по динамике КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, КДР/ППТ, ММЛЖ/КДР за период наблюдения (Δ) выявлено не было (p = 0,78, p = 0,40, p = 0,44, p = 0,98, p = 0,40 соответственно).

Исходные значения ДКА не различались между группами (p = 0,99). Нормализованные по ППТ и КДР фактические значения ДКА были значимо выше в группе НДСТ. В группе контроля выявлены сильные и средней силы положительные корреляционные связи между ДКА и КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР, ИММЛЖ (r = 0,81, r = 0,77, r = 0,71, r = 0,64 соответственно, p < 0,001 для

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп по показателям ЭхоКГ и расчетным значениям ДДКА в динамике

Показатель	Контроль (n = 45)			НДСТ (n = 46)		
	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ	В начале наблюдения	В конце наблюдения	Δ
ДКА, см	2,96 ± 0,31	3,02 ± 0,32	0,06 ± 0,13***	2,96 ± 0,30	3,12 ± 0,29	0,16 ± 0,15
	p < 0,005			p < 0,001		
ДКА/ППТ, см/м ²	1,58 ± 0,10**	1,61 ± 0,13***	0,03 ± 0,09**	1,66 ± 0,14	1,75 ± 0,13	0,09 ± 0,09
	p = 0,06			p < 0,001		
ДКА/КДР, см/см	0,62 ± 0,04*	0,64 ± 0,05***	0,01 ± 0,04**	0,65 ± 0,06	0,69 ± 0,06	0,04 ± 0,04
	p < 0,05			p < 0,001		
ДДКА М, см	3,01 ± 0,23	3,04 ± 0,23	0,03 ± 0,04	2,97 ± 0,23	3,00 ± 0,23###	0,03 ± 0,02###
	p < 0,001			p < 0,001		
ДДКА R, см	3,10 ± 0,28###	3,14 ± 0,27##	0,04 ± 0,10	3,05 ± 0,27##	3,10 ± 0,25	0,05 ± 0,11###
	p < 0,05			p < 0,005		
ДДКА D, см	3,18 ± 0,24###	3,22 ± 0,24###	0,03 ± 0,03	3,16 ± 0,24###	3,18 ± 0,23###	0,03 ± 0,02###
	p < 0,001			p < 0,001		
КДР, см	4,76 ± 0,49*	4,76 ± 0,47*	0,00 ± 0,20	4,56 ± 0,36	4,55 ± 0,37	-0,01 ± 0,14
	p = 0,97			p = 0,70		
КДР/ППТ, см/м ²	2,55 ± 0,18	2,54 ± 0,20	-0,01 ± 0,12	2,57 ± 0,22	2,56 ± 0,23	-0,01 ± 0,09
	p = 0,58			p = 0,48		
ММЛЖ, г	137,70 ± 39,56*	143,56 ± 40,15**	5,86 ± 17,76	119,89 ± 29,51	122,74 ± 30,75	2,85 ± 15,92
	p < 0,05			p = 0,23		
ММЛЖ/КДР, г/см	28,51 ± 5,71*	29,75 ± 6,01*	1,24 ± 3,09	26,05 ± 4,76	26,72 ± 4,91	0,68 ± 3,24
	p < 0,05			p = 0,16		
ИММЛЖ, г/м ²	72,28 ± 13,79*	75,25 ± 15,33*	2,97 ± 9,38	66,59 ± 11,84	68,06 ± 12,10	1,47 ± 9,08
	p < 0,05			p = 0,28		

Примечание. ДКА — фактический диаметр корня аорты; ДДКА М, ДДКА R, ДДКА D — должные значения диаметра корня аорты, рассчитанные в соответствии с модифицированным способом, способом M. J. Roman (1989) и способом R. B. Devereux (2012) соответственно; КДР — конечный диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; Δ — абсолютные изменения показателя за период наблюдения; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001 при сравнении с соответствующим значением группы НДСТ; # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001 при сравнении с фактическим значением диаметра корня аорты внутри группы. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

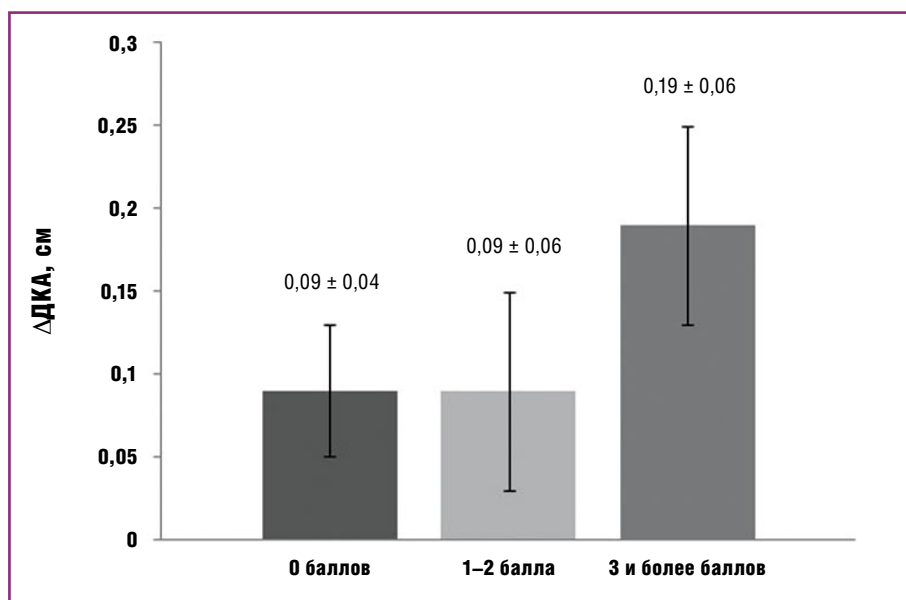


Рис. 1. Прирост ДКА в зависимости от количества баллов системной вовлеченности соединительной ткани. Данные представлены как среднее значение ± 2 стандартных ошибки определения (планка погрешностей)

всех). В группе НДСТ связь между указанными показателями была умеренной и средней силы ($r = 0,51$, $r = 0,67$, $r = 0,66$, $r = 0,46$ соответственно, $p < 0,001$ для КДР, ММЛЖ и ММЛЖ/КДР, $p < 0,01$ для ИММЛЖ).

За период наблюдения произошло достоверное увеличение фактического диаметра корня аорты в обеих группах. Средние значения ДКА стали выше в группе НДСТ, однако статистически различия оставались незначимыми ($p = 0,13$). Тем не менее прирост фактических значений диаметра корня аорты за период наблюдения (Δ) в группе НДСТ был значимо большим, чем в группе контроля, более чем в 2,5 раза (0,16 см против 0,06 см, $p < 0,001$). При расчете на 1 год наблюдения прирост ДКА у лиц группы контроля в среднем составил 0,2 мм/год (2 мм за 10 лет) против 0,5 мм/год (5 мм за 10 лет) в группе НДСТ. Нормализованные по ППТ и КДР фактические значения ДКА оставались значимо выше в группе НДСТ. При этом увеличение этих показателей в группе НДСТ, также как и фактических значений, было более значительным, для ДКА/ППТ — в 3 раза, для ДКА/КДР — в 4 раза. Индексированный по ППТ показатель прироста ДКА составил 0,1 мм/м²/год для контрольной группы и 0,3 мм/м²/год для группы НДСТ.

При использовании метода ANOVA не было выявлено значимых различий по степени увеличения ДКА в группах, выделенных в зависимости от фенотипов ДСТ, предложенных в рекомендациях Российского общества кардиоло-

гов ($p = 0,17$) [14]. Выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы между приростом ДКА и количеством баллов системной вовлеченности соединительной ткани (СВСТ) с ($r = 0,28$, $p < 0,01$) и диагностическим коэффициентом ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) ($r = 0,31$, $p < 0,005$). Зависимость прироста фактического диаметра корня аорты от количества баллов СВСТ и диагностического коэффициента ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) среди всех обследуемых ($n = 91$) представлена на рис. 1 и 2 соответственно. Столбики диаграмм представляют сред-

ние значения прироста ДКА в квартилях распределения показателей. В случае СВСТ значения показателя в 1-м и 2-м квартилях составили 0 баллов, в связи с чем они объединены в один столбик. Различия средних значений прироста ДКА были значимы между 1–2 и 4-м ($p < 0,01$), 3-м и 4-м квартилями распределения СВСТ ($p < 0,05$). Средние значения прироста ДКА значимо отличались между 1-м, 2-м и 4-м квартилями распределения диагностического коэффициента ДСТ ($p < 0,001$ и $p < 0,005$ соответственно).

При сравнении с должными значениями внутри групп (табл. 3) было выявлено следующее. Исходно фактические значения в группах значимо не различались с должными по модифицированному способу ($p = 0,05$ и $p = 0,66$ для групп контроля и НДСТ соответственно), были значимо меньше должных значений по М.Ж.Роман (1989) и по R.B.Devereux (2012) в обеих группах. Значения по методу М.Ж.Роман (1989) были значимо выше полученных с использованием модифицированного способа ($p < 0,001$ для обеих групп), а по методу R.B.Devereux (2012) значимо выше рассчитанных как по модифицированному способу, так и по методу М.Ж.Роман (1989) ($p < 0,001$, для обеих способов в обеих группах).

За период наблюдения должные значения ДКА, рассчитанные по всем способам, закономерно увеличились в обеих группах в связи с увеличением возраста пациентов. В конце периода наблюдения различия между фактиче-

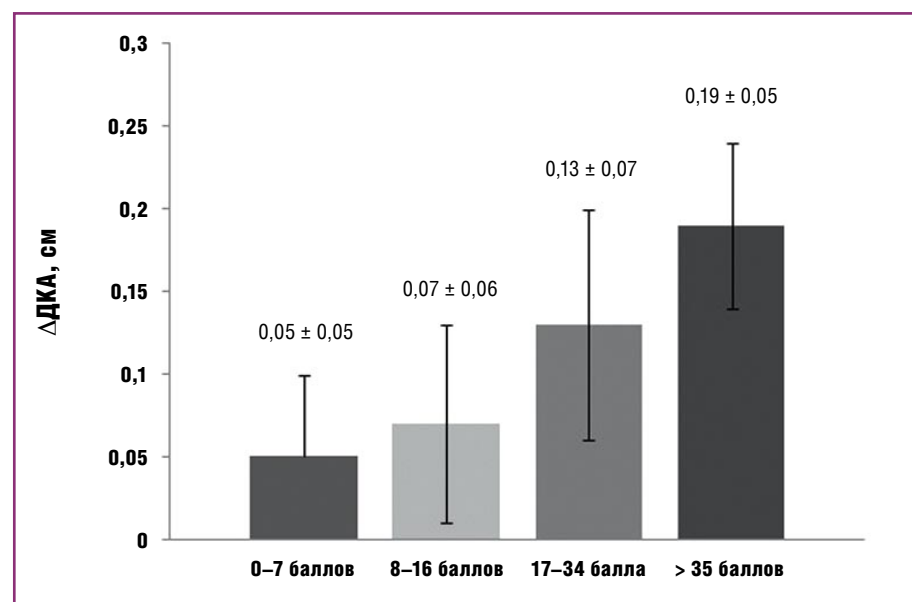


Рис. 2. Прирост ДКА в зависимости от диагностического коэффициента ДСТ. Данные представлены как среднее значение ± 2 стандартных ошибки определения (планка погрешностей)

скими значениями ДКА и должными, рассчитанными по модифицированному способу, оставались незначимыми в группе контроля ($p = 0,54$), однако в группе НДСТ стали значимо выше должных. При использовании способа M. J. Roman (1989) должные значения оставались выше фактических в группе контроля и стали сравнимыми в группе НДСТ ($p = 0,56$). Фактические значения ДКА оставались значимо ниже должных по методу R. B. Devereux (2012) в обеих группах. Соотношения между ДКА, полученными различными способами, оставались такими же, как и при исходном обследовании.

Прирост ДКА (Δ) был значимо выше прироста должных значений по всем способам в группе НДСТ и не отличался в группе контроля ($p = 0,16$, $p = 0,40$ и $p = 0,13$ по модифицированному способу, по способу M. J. Roman (1989) и по способу R. B. Devereux (2012) соответственно).

Среди пациентов с НДСТ в конце периода наблюдения с помощью модифицированного способа было выявлено 3 случая (6,5%) расширения корня аорты против 0 с помощью способа M. J. Roman (1989) и R. B. Devereux (2012). Средний возраст этих пациентов составил 44 ± 7 лет.

Обсуждение

При нормальном физиологическом развитии сердце растет в среднем до 35–40 лет, сопровождаясь индивидуальными пиками усиленного роста в детском и пубертатном возрасте. К 45 годам размеры сердца, а к 30 — размеры аорты достигают относительно постоянной величины [19]. Имеются данные, что размеры грудной аорты соотносятся с размерами сердца [20, 21], а те и другие с размерами тела, определяемыми по ППТ [22, 23]. С возрастом в аорте прогрессируют дегенеративные изменения, приводящие к постепенному увеличению просвета сосуда [19]. Доказано, что возраст и изменение размеров тела являются независимыми предикторами увеличения размеров аорты [11, 12, 24]. Прогрессирование размеров аорты происходит параллельно с увеличением массы миокарда и формированием концентрического ремоделирования сердца [20].

В проведенных ранее поперечных исследованиях было показано, что в целом в популяции пациентов с НДСТ выявляются большие значения ДКА при сравнении с лицами без данной патологии и достаточно большая пропорция этих пациентов имеет критерные признаки

расширения корня аорты [10, 13]. Также показано неблагоприятное прогностическое значение этих изменений [1, 5, 6]. Оставался открытым вопрос, что происходит со временем с аортой у пациентов с НДСТ при условно нормальных ее размерах.

В настоящее исследование были включены лица с нормальными размерами аорты, определяемыми согласно имеющимся алгоритмам. Наличие тесных корреляционных связей между ДКА и КДР, ММЛЖ, ИММЛЖ, ММЛЖ/КДР еще раз подтвердило наличие определенного соответствия между размерами сердца и аорты. При этом, несмотря на меньший вес и ППТ, исходно корень аорты у лиц с НДСТ имел такой же размер, как и в группе контроля, а относительные его размеры ДКА/ППТ и ДКА/КДР были больше в сравнении со здоровыми лицами без НДСТ. Это свидетельствует о том, что, несмотря на отсутствие пациентов с явным расширением, у лиц с НДСТ в среднем корень аорты шире, чем должен быть, исходя из физиологической нормы, что согласуется с данными предыдущих исследований [10]. Лица с НДСТ имели меньшие значения КДР и ММЛЖ. Сходные пропорции размеров полости левого желудочка в группах НДСТ и контроля подтверждались отсутствием значимых межгрупповых различий показателей КДР, индексированных по ППТ. В свою очередь, индексированные значения ММЛЖ (ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ) были достоверно меньше в группе НДСТ, что согласуется с данными других исследований [7]. С учетом одинаковых абсолютных значений ДКА этот факт косвенно подтвердил, что в целом у лиц с НДСТ корень аорты непропорционально шире по отношению к размерам сердца. Меньшая сила корреляционных взаимосвязей между ДКА и КДР, ММЛЖ, ММЛЖ/КДР, ИММЛЖ в группе НДСТ в сравнении с контролем также может рассматриваться как дополнительное подтверждение данного положения.

Настоящее проспективное исследование еще раз доказало, что независимо от наличия НДСТ с возрастом происходит увеличение размеров корня аорты. Скорость прироста ДКА (0,2 мм/год) и ДКА, индексированного по ППТ (0,1 мм/м²/год), в контрольной группе была практически идентична таковой в проспективном исследовании С. С. Nwabuo и соавт. (2017) и одномоментном поперечном исследовании О. Vriz и соавт. (2013) соответственно [20, 25]. Скорость расширения корня аорты оказалась достоверно

более высокой у пациентов с НДСТ как при сравнении прироста ДКА (более чем в 2,5 раза), так и значений, нормализованных по ППТ (в 3 раза) и КДР (в 4 раза).

Учитывая исходные различия в антропометрических показателях и данных по размерам сердца в сравниваемых группах, можно было бы предположить, что размеры тела, сердце и аорта у лиц с НДСТ увеличиваются быстрее, как бы догоняя возрастную норму. Действительно, имеются проспективные исследования, доказывающие, что в норме увеличение размеров аорты происходит параллельно с увеличением ППТ, ММЛЖ и отношения ММЛЖ/КДР [20, 24]. Однако, как указано выше, в группе НДСТ, несмотря на меньшую ППТ, ММЛЖ, ИММЛЖ и отношение ММЛЖ/КДР, исходно величина ДКА не различалась с группой контроля, а кроме того, не было выявлено межгрупповых различий по динамике ИМТ, ППТ и оценивавшихся размеров сердца. Напротив, выявлена тенденция к большему приросту ИМТ, ППТ, ММЛЖ, отношения ММЛЖ/КДР и ИММЛЖ в группе контроля (последние три показателя увеличились достоверно в группе контроля при отсутствии значимых изменений в группе НДСТ), что теоретически должно было проявиться тенденцией к большему увеличению размеров аорты в этой группе, тогда как по результатам ситуация была диаметрально противоположной. Это доказывает, что независимо от других факторов более быстрое РКА при НДСТ обусловлено особенностями ее структурных и механических свойств, связанных с несовершенством соединительнотканного каркаса.

Темп увеличения ДКА у лиц с НДСТ в нашем исследовании (0,5 мм/год) был ниже, чем у лиц с НДСТ с исходным расширением (1,1 мм/год) и при синдроме Марфана (1,9–2,3 мм/год) [6, 26, 27]. Тем не менее эти изменения могут оказаться клинически значимыми в перспективе на десятилетия жизни, особенно у лиц с ограниченными размерами аорты, что обосновывает необходимость их наблюдения и сроки повторных обследований в динамике. Анализ данных показал, что выделение фенотипов ДСТ, предлагаемое в отдельных рекомендациях, не имеет практического значения для выявления лиц с потенциально аномальным темпом прогрессирования размеров корня аорты. Однако показана достоверная взаимосвязь с показателями системной вовлеченности и диагностического коэффициента ДСТ по В. М. Яковлеву, Г. И. Нечасовой (1996).

При наличии 0–2 баллов системной вовлеченности и диагностического коэффициента ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) менее 17 скорость прогрессирования ДКА сходна с таковой в контрольной группе. Лица, имеющие 3 и более баллов системной вовлеченности или значение диагностического коэффициента ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) 35 и более баллов, имеют высокий риск формирования расширения аорты и нуждаются в целенаправленном динамическом эхокардиографическом контроле даже при исходных размерах аорты, не выходящих за пределы физиологической нормы, и, возможно, в назначении профилактической медикаментозной терапии при выявлении ускоренных темпов увеличения диаметра корня аорты. Значения диагностического коэффициента ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) от 17 до 35 баллов можно отнести к «серой зоне», принадлежность к которой не исключает ускоренного расширения аорты с течением времени.

Сравнение должных и фактического значений диаметра корня аорты в группе контроля в оба периода наблюдения и исходно в группе НДСТ без явного его расширения еще раз подтвердили, что методы M.J.Roman (1989) и R.B.Devereux (2012) в отличие от предлагаемого модифицированного способа значимо завывают норму этого показателя. Возможные причины этого обсуждались ранее [10, 28]. При этом метод R.B.Devereux (2012) дает нормальные значения, превышающие таковые даже по методу M.J.Roman (1989). Несмотря на то, что в исследовании определены значимо более быстрые темпы расширения корня аорты в группе лиц с НДСТ как при сравнении фактических значений между группами, так и при сравнении с возрастным приростом фактических и должных значений по всем использованным методам внутри группы, эти два метода в конце периода наблюдения продолжают характеризовать размеры аорты в данной группе как нормальные и даже ниже нормальных при использовании метода R.B.Devereux (2012). В противоположность этому, на втором этапе наблюдения модифицированный способ показал, что средние значения диаметра корня аорты у лиц с НДСТ, но не в контроле, стали выше нормальных. Кроме того, в отличие от двух других способов он позволил выявить трех пациентов, у которых сформировалось явное расширение корня аорты. С одной стороны, это подтверждает, что темпы прогрессирования диаметра

корня аорты при НДСТ действительно не являются физиологичными и у ряда лиц с исходно нормальными размерами с возрастом может формироваться ее расширение. Причем это касается не только молодых пациентов, так как средний возраст лиц с вновь выявленным расширением корня аорты составил 44 года. С другой стороны, это доказывает большую чувствительность метода в выявлении относительно небольших изменений аорты при динамическом контроле.

Работ, посвященных изучению РКА, прогнозу и методам лечения при НДСТ, крайне мало. Существует мнение, что, учитывая сходные клинические исходы при СМ и несиндромных аневризмах аорты, тактика ведения таких пациентов не должна отличаться [5]. Она включает в себя тщательное наблюдение, назначение медикаментозной терапии (β -блокаторы или блокаторы рецепторов ангиотензина II — АРА) [29–32], профилактическое хирургическое вмешательство при наличии показаний [33].

Терапия β -блокаторами была обоснована в ряде исследований как способствующая замедлению РКА [28, 34] и ассоциирующаяся с увеличением продолжительности жизни [4, 7, 35, 36]. Выбор препаратов для снижения рисков, связанных с прогрессированием расширения и расслоения стенки аорты, осложняется во время беременности пациенток с синдромными формами ДСТ. Результаты недавно проведенных исследований демонстрируют, что отсутствие терапии препаратами этой группы во время беременности сопровождается прогрессивным расширением аорты [34, 37, 38]. Согласно рекомендациям Российского общества кардиологов, медикаментозная терапия РКА при беременности пациенток с СМ представлена метопрололом и бисопрололом, которые уменьшают сердечный выброс и тем самым прогрессируют дилатации аорты с риском ее расслоения [39]. Бисопролол — один из самых высокоселективных бета-адреноблокаторов. Избирательность бисопролола (Конкор) в отношении β_1 -адренорецепторов существенно превосходит таковую метопролола и атенолола. Достоинствами бисопролола также являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что позволяет использовать однократный ежедневный прием препарата и тем самым увеличивает приверженность лечению у пациентов при длительном назначении. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных

эффектов и хорошую переносимость препарата [40].

Существуют данные, согласно которым антагонисты рецепторов альдостерона (АРА) замедляют прогрессирование дилатации аорты при СМ [31, 32, 41, 42]. В большей части крупных рандомизированных исследований использовался АРА — лозартан. Растет число доказательств того, что избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может участвовать в патогенезе расширения аорты [27]. Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II типа AT₁, при связывании с которыми блокирует их биологические эффекты: вазоконстрикцию, увеличение общего периферического сопротивления и артериального давления, задержку натрия, стимуляцию синтеза альдостерона, продукцию эндотелиальных медиаторов вазоконстрикции (эндотелин-1), а также индукцию гипертрофии меди, гипертрофию миокарда и миокардиальный фиброз (в том числе через увеличение синтеза трансформирующего фактора роста β), что особенно важно для исследуемой когорты пациентов [43].

Заключение

Скорость увеличения диаметра корня аорты с течением времени у лиц с НДСТ независимо от исходных размеров и возраста превышает физиологическую норму, в отдельных случаях приводя к формированию явного расширения, что обосновывает необходимость динамического контроля, особенно у лиц с пограничными значениями этого показателя. Выделение фенотипов ДСТ не позволяет определять группы риска по развитию изменений корня аорты. В тщательном наблюдении нуждаются лица с НДСТ, имеющие 3 и более баллов системной вовлеченности или диагностический коэффициент ДСТ по В.М.Яковлеву, Г.И.Нечаевой (1996) 35 и выше, а при выявлении высоких темпов расширения корня аорты в целенаправленном обследовании для исключения наследственных синдромов ДСТ и возможно в назначении профилактической медикаментозной терапии.

Предлагаемый модифицированный способ определения должных значений диаметра корня аорты является более чувствительным при выявлении РКА в сравнении с традиционно используемыми методами M.J.Roman (1989) и R.B.Devereux (2012) как при одномоментном обследовании, так и в динамике, что обосновывает его применение в клинической практике. ■

Литература

1. Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А. и др. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования // Лечащий Врач. 2014; № 6. С. 72–75.
2. Lawrie G. M., Earle N., DeBaey M. E. Long-term fate of the aortic root and aortic valve after ascending aneurysm surgery // Ann Surg. 1993; № 217. P. 711–720. PMID: PMC1242883.
3. Crawford E. S., Svensson L. G., Coselli J. S. et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients // J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; № 98. P. 659–673. PMID: 2811404.
4. Мартынов А. И., Нечаева Г. И. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа 2016; Т. 11. № 1. С. 2–76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
5. Sherrah A. G., Andvik S., van der Linde D. et al. Nonsyndromic Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Outcomes With Marfan Syndrome Versus Bicuspid Aortic Valve Aneurysm // JACC 2016; V. 67. № 6. P. 618–626. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.039.
6. Друк И. В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогнозирование течения, методология оказания лечебно-профилактической помощи. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Омск, 2015. 43 с.
7. Нечаева Г. И., Мартынов А. И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2017. 400 с.
8. Oderich G. S., Panneton J. M., Bower T. C. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers — Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. // J Vasc Surg. 2005; V. 42. P. 98–106. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.03.053.
9. Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J Med Genet. 2010; V. 47. P. 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.
10. Семенова Е. В., Семенкин А. А., Чиндарева О. И. и др. Оптимизация подхода к определению расширения корня аорты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1 (12). С. 35–39.
11. Roman M. J., Devereux R. B., Kramer-Fox R. et al. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am J Cardiol 1989. V. 64. P. 507–12. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90430-X.
12. Devereux R. B., de Simone G., Arnett D. K. et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons >= 15 years of age // Am J Cardiol. 2012. V. 110. P. 1189–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063.
13. Семенкин А. А., Семенова Е. В., Чиндарева О. И. и др. Патент на изобретение «Способ определения должного диаметра корня аорты» № 2627603, 2017, Российская Федерация.
14. Земцовский Э. В., Малев Э. Г., Березовская Г. А. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (1 пере-смотреть) // Российский кардиологический журнал. 2013; т. 99. № 1. 32 с.
15. Goldstein S. A., Evangelista A., Abbata S. et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // J Am Soc Echocardiogr. 2015. V. 28. P. 119–82. DOI: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
16. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // European Heart Journal — Cardiovascular Imaging. 2015. V. 16. P. 233–271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
17. Erbel R., Aboyans V., Boileau C. et al. 2014 Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the ESC // Eur Heart J. 2014. V. 35. № 41. P. 2873–926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
18. Evangelista A., Flachskampf F. A., Erbel R. et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice // Eur J Echocardiogr. 2010. V. 11. P. 645–658. DOI: 10.1093/ejehoccard/jeq056.
19. Жеденков В. Н. Легкие и сердце животных и человека. М.: Советская наука, 1954. 202 с.
20. Nwabo C. C., Moreira H. T., Vasconcellos H. D. et al. Association of Aortic Root Dilation from Early Adulthood to Middle Age with Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study // J Am Soc Echocardiogr. 2017. V. 30, № 12. P. 1172–1179. http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.08.001.
21. Redheuil A., Yu W., Mousseaux E. et al. Age-Related Changes in Aortic Arch Geometry // J Am Coll Cardiol. 2011. V. 58. № 12. P. 1262–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.012.
22. Henry W. L., Ware J., Gardin J. M. et al. Echocardiographic Measurements in Normal Subjects. Circulation. 1978; V. 57. № 2. P. 278–285. doi: 10.1161/01.CIR.57.2.278.
23. Henry W. L., Gardin J. M., Ware J. H. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age // Circulation. 1980. V. 62. P. 1054–1061. DOI: 10.1161/01.CIR.62.5.1054.
24. Lam C. S. P., Xanthakis V., Sullivan L. M. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course: Longitudinal Data From the Framingham Heart Study // Circulation. 2010. V. 122. P. 884–890. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937839.
25. Vriz O., Driussi C., Bettio M. et al. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects // Am J Cardiol. 2013. V. 112. P. 1224–1229. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.068.
26. Aburawi E. H., Sullivan J. Relation of aortic root dilatation and age in Marfan's syndrome // Eur. Heart J. 2007. V. 28. № 3. P. 376–379. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl457.
27. Hwa J. et al. The natural history of aortic dilatation in Marfan syndrome // Med. J. Aust. 1993. V. 158. № 8. P. 558–562. PMID: 8487722.
28. Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А. и др. Патология грудного отдела аорты при дисплазии соединительной ткани // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 154. № 2. С. 80–90.
29. Lacro R. V., Dietz H. C., Sleeper L. A. et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome // N Engl J Med. 2014. V. 371. P. 2061–2071. DOI: 10.1056/NEJMoa1404731.
30. Milleron O., Arnoult F., Ropers J. et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur Heart J. 2015. V. 36. P. 2160–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv151.
31. Forteza A., Evangelista A., Sanchez V. et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial // Eur Heart J. 2016. V. 37. P. 978–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv575.
32. Mullen M. J., Flather M. D. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol // Trials. 2013. V. 14. P. 408. DOI: 10.1186/1745-6215-14-408.
33. Baumgartner H., Falk V. et al. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // European Heart Journal. 2017. V. 38. P. 2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
34. Gersony D. R., McClaughlin M. A., Jin Z. et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: A meta-analysis // Int J Cardiol. 2007. V. 114. P. 303–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.116.
35. Mueller G. C., Stierle L., Stark V. et al. Retrospective analysis of the effect of angiotensin II receptor blocker versus β -blocker on aortic root growth in paediatric patients with Marfan syndrome // Heart. 2014 V. 100. P. 214–218. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-304946.
36. Lebreiro A., Martins E., Cruz C. et al. Marfan syndrome: clinical manifestations, pathophysiology and new outlook on drug therapy // Rev Port Cardiol. 2010. V. 29. P. 1021–36. PMID: 20964113.
37. Нечаева Г. И., Друк И. В., Логинова Е. Н. и др. Современные подходы к ведению беременности и родов у пациенток с синдромом Марфана // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11. № 2 (2). С. 363–367.
38. Donnelly R. T., Pinto N. M., Kocolas I. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome // J Am Coll Cardiol. 2012. V. 60. P. 224–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.051.
39. Стрюк Р. И., Букин Ю. А., Гурьева В. М. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 3. № 155. С. 91–134. http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
40. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю. Биспролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины // РФК. 2010. Т. 6. № 1. С. 103–107.
41. Thakur V., Rankin K. N., Hartling L. et al. A systematic review of the pharmacological management of aortic root dilation in Marfan syndrome // Cardiology in the Young. 2013. V. 23. P. 568–81. DOI: 10.1017/S104795112001412.
42. Lu H., Rateri D. L., Cassis L. A. et al. The role of the renin-angiotensin system in aortic aneurysmal diseases // Curr Hypertens Rep. 2008. V. 10. P. 99–106. PMID: PMC2846534. NIHMSID: NIHMS140855.
43. Фомин В. В., Курашов М. М. От саралазина к сартанам: история фармакологической блокады ангиотензиновых рецепторов // Клиническая нефрология. 2009. № 4. С. 63–70.

Особенности диагностики беспигментной меланомы

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

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Бишарова, кандидат медицинских наук

Т. А. Сысоева, кандидат медицинских наук

ФБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены современные данные редкого заболевания — беспигментной меланомы, а также наиболее значимые клинические и дерматоскопические ориентиры в первичной диагностике беспигментной меланомы. Авторами описано собственное клиническое наблюдение первичной беспигментной меланомы.

Ключевые слова: меланома беспигментная, амеланотическая, дерматоскопия, опухоли кожи.

Features of amelanotic melanoma diagnostics

A. A. Kubanov, Yu. A. Gallyamova, A. S. Bisharova, T. A. Sysoeva

Abstract. The article covers modern data on a rare disease — amelanotic melanoma, as well as the most significant clinical and dermatoscopic key points in the primary diagnostics of amelanotic melanoma. The authors describe their own clinical observation of primary amelanotic melanoma.

Keywords: amelanotic melanoma, amelanotic, dermatoscopy, skin tumors.

Беспигментная меланома (БМ) (син.: амеланотическая меланома) представляет собой злокачественную меланоцитарную опухоль, в которой отсутствует меланиновый пигмент. Согласно наблюдениям И.А.Ламоткина (2011) БМ может начинаться в виде розовой или синюшно-розоватой или слабо пигментированной папулы, в редких случаях возможна тонкая ножка. При распаде папулы образуется язва с твердыми и приподнятыми краями и папилломатозным дном. По мнению автора, БМ характеризуется быстрым ростом и изъязвлением [1].

Меланома кожи — злокачественная, меланоцитарная опухоль, которая часто встречается у пациентов с увеличенным количеством меланоцитарных невусов. Являются ли невусы, особенно клинически атипичные невусы, предшественниками меланомы, до сих пор вопрос дискуссионный. Патологоанатомические исследования показали, что от 20% до 30% меланом содержат клетки невуса, что сви-

детельствует о прямой трансформации невуса в меланому. Современные представления патогенеза меланомы часто указывают на прогрессирование от нормальных меланоцитов к меланоме, причем невусы представляют собой промежуточный шаг для некоторых подтипов меланомы. Большинство меланом (70–80%), однако, возникают *de novo*, то есть без ассоциированного невуса, а у большинства больных меланомой отсутствуют клинически атипичные невусы или увеличенное количество невусов. Кроме того, по некоторым оценкам, риск превращения отдельного невуса в меланому составляет гораздо меньше, чем один из 1000 [2].

Поэтому не так редко в своей практике дерматолог может столкнуться с первичной меланомой, не содержащей пигмент. Низкое количество пигмента объясняется дефицитом фермента тирозина или функциональными изменениями синтеза меланина, которые возникают при нарушениях клеточной дифференцировки. Ключевую роль в этом процессе играет микроРНК — miR-211, влияющая на пигментацию путем продвижения (miR-203) или нарушения синтеза (miR-125b и miR-145) [3, 4].

МикроРНК — это новый класс малых молекул РНК, которые регулируют экспрессию генов, при патологии они подавляют экспрессию гена на стадии трансляции (синтеза белка из аминокислот) либо вызывают нарушение транскрипции (перенос информации с ДНК на РНК) определенных генов [3]. Делеции в генах микроРНК, а также сбой механизма их созревания могут являться важным звеном процесса трансформации клетки при меланоме. Благодаря небольшому размеру каждая микроРНК, как правило, может взаимодействовать с несколькими мРНК-мишенями — именно с теми, в которых имеются комплементарные участки. Учитывая спектр генов, регулируемых микроРНК, очевидно, что нарушения в их функционировании могут существенно влиять на все стадии опухолевого процесса, в том числе и на синтез меланина [3, 4].

Прогноз БМ аналогичен прогнозу обычной меланомы с учетом показателей по Breslow, но именно при отсутствии пигмента чаще встречается поздняя диагностика, которая и ухудшает прогноз. Заболеваемость БМ оценивается в пределах от 1,8% до 8,1% от всех меланом [5].

¹ Контактная информация:
derma2006@yandex.ru

Многочисленные источники литературы указывают на обнаружение БМ на слизистой прямой кишки, именно как метастатической меланомы без указания в анамнезе первичной меланомы на коже, во всех этих случаях даже при тщательном обследовании пациента не всегда удавалось выявить первичный очаг [6]. Необнаружение у части больных первичной меланомы кожи объясняется тем, что при появлении первых метастазов она не только перестает расти, но и подвергается иногда под влиянием иммунной системы обратному развитию вплоть до полной регрессии. Среди всех наблюдений метастазов рака, при невыявлении первичного очага, на долю меланомы приходится до 12,6% наблюдений [7].

В период с 1998 по 2003 г. проведено международное когортное исследование, которое включало 2387 пациентов (1065 женщин, 1322 мужчин, средний возраст больных около 58,3 года), из них у 527 имелся рецидив меланомы. Среди участников оценивались фенотип, генотип, проводилось гистологическое исследование уровня пигментации новообразования. Благодаря анализу многопараметрической модели, установлено, что БМ коррелирует с фенотипом, отсутствием в анамнезе предшествующей меланомы, наличием веснушек и повышенной чувствительностью к солнцу [8].

Клинические проявления БМ можно разделить на три типа: эритематозное пятно на коже, в местах повышенной инсоляции, бляшка без изменений цвета кожи и папулонодулярное образование, которое является наиболее частой формой БМ [5].

Основные клинические признаки, на которые приходится ориентироваться дерматологу при первичном осмотре, это быстрый рост, изъязвление или болезненность, которые являются общими клиническими признаками злокачественного процесса, хотя и такие подсказки не всегда присутствуют [9]. Например, Е.С.Снарская и соавт. (2014) наблюдали пациентку, у которой диагностировали беспигментную узловатую меланому кожи в области голени. Особенности БМ у данной больной являлся быстрый рост безболезненного образования после пребывания в зоне повышенной инсоляции, который сопровождался умеренным зудом [10].

В настоящее время дополнительным объективным методом диагностики новообразований является дермато-

скопия. Оценка непигментированных узловатых новообразований — одна из самых сложных задач в неинвазивной визуализации [11].

В дерматоскопии при оценке обычных пигментных новообразований строение кровеносных сосудов имеет второстепенное значение, и его учитывают лишь в общей картине образования, то есть они менее значимы, чем пигментированные узоры и цвет. При отсутствии пигмента узор сосудов приобретает первостепенное значение именно в диагностике непигментированных образований [12].

Применяя различные алгоритмы к беспигментному или малопигментному образованию, можно опираться только на изменение сосудистого рисунка и его архитектоники. Поэтому диагноз меланомы можно предположить только при наличии измененной сосудистой картины [13].

При дерматоскопическом исследовании БМ основными признаками будут полиморфные, линейные (все виды) и/или точечные сосуды, при этом на элементе будут отсутствовать чешуйки, наблюдаться белые линии в поляризованном свете и могут быть видны остатки пигмента, чаще в виде коричневых бесструктурных зон. Нужно учитывать, что, как и в случае с пигментными образованиями, всегда сначала оценивается узор в целом, только в данном случае не пигментный, а сосудистый, и затем рассматриваются дополнительные признаки [14].

Нужно обратить внимание, что хорошая видимость сосудистых структур зависит от правильно проведенной методики дерматоскопического обследования. Сосудистые структуры не видны под воздействием высокого давления на элемент, так как происходит сдавление сосудов, особенно если опухоль выступает над уровнем визуально неизменной кожи. Таким образом, линза дерматоскопа при контакте с новообразованием должна устанавливаться с осторожностью на поверхность опухоли с контролем надавливания и использованием большого количества иммерсионной среды [13].

Сосуды могут визуализироваться в форме точек, комков и линий. Линии могут быть прямыми, изогнутыми, петлеобразными, серпантинными, винтовыми и клубочковыми. Если преобладает один тип сосудов, то это «мономорфный» узор сосудов. Если же виден более чем один тип узора, то он

называется «полиморфным». Кроме типа сосудов, важным с диагностической точки зрения является также их расположение [14].

Для точной диагностики важна визуализация в поляризованном свете дерматоскопа. Так как образы, которые рассматриваются при поляризованном освещении, не похожи на те, что видны в традиционном контактном дерматоскопе с неполяризованным источником света. При этом следует учитывать, что существует два вида белых структур, важных для диагностики БМ, которые можно заметить лишь при исследовании поляризованным светом. Это перпендикулярные белые линии, они могут быть короткими или длинными, но не пересекаться под прямым углом по отношению друг к другу, такие линии могут характеризовать меланому. Данные линии не следует путать с ретикулярными белыми линиями, которые перекрещиваются друг с другом и также видны под дерматоскопом с неполяризованным источником света.

При осмотре в поляризованном свете не стоит упускать из виду и «четыре точки», расположенные в форме квадрата. Хотя эта структура более характерна для актинического кератоза, она также может встречаться при меланоме на коже в местах, поврежденных солнечным излучением, хотя значительно реже. В дерматоскопе с неполяризованным источником света данная структура может быть не столь выраженной и выглядеть как одиночный комок [14]. Необходимо помнить, что любое непигментное новообразование с язвой подлежит гистопатологическому исследованию. При отсутствии изъязвления в первую очередь следует отличать плоские новообразования от узловатых, так как зачастую сосуды с одинаковой морфологией обладают различным диагностическим значением. Это зависит от того, является ли новообразование плоским или узловатым. Одно и то же строение сосудов обладает различным диагностическим значением не только в зависимости от того, является ли новообразование плоским или узловатым, но также и от его толщины. Петли капилляров, которые прорастают из поверхностного сосудистого сплетения и тянутся по направлению к поверхности кожи, могут выглядеть как точки и как изогнутые или петлеобразные линии, в зависимости от угла, под которым мы их рассматриваем. В плоских новооб-



Рис. 1. Беспигментная меланوما (макрофотография)



Рис. 2. Дерматоскопическая картина беспигментной меланомы

разованиях большинство этих сосудов просматриваются как их окончания и потому выглядят как точки или короткие изогнутые линии. Когда новообразование становится толще, сосуды рассматриваются наискось и выглядят как петли.

При злокачественных новообразованиях неоваскуляризация является более распространенным явлением, так как эти новообразования становятся толще [14, 15].

Таким образом, если сосудистый узор полиморфный, специалист проверяет наличие сосудов в виде точек. Если они есть, то исключить меланому нельзя и новообразование следует исследовать гистопатологически [14, 15].

При этом нужно учитывать, что морфология сосудов у одиночных новообразований не имеет большого значения при постановке диагноза, поэтому в отличие от плоских новообразований разграничение мономорфных и полиморфных сосудистых узоров в узлах бессмысленно.

Shamir Geller и соавт. (2017) в своем исследовании установили важные признаки БМ — корреляцию линейных нерегулярных сосудов, отмеченных на дерматоскопии, с гистопатологическим нахождением кластеризованных расширенных сосудов на периферии опухоли [9].

Важные исследования проведены в отделении меланомы университета Флоренции, которые в ходе ретроспективного анализа проспективно собранных данных в течение 10-летнего периода (2003–2013 гг.) установили дерматоскопические признаки акральной БМ, клинический диагноз которой чрезвычайно сложен для дерматолога. Важно отметить, что только 20,7% пациентов с акральной БМ имели правильный предоперационный диагноз подозрительного меланоци-

тарного поражения. Первоначальные ошибочные диагнозы были диагностированы как экзематозные, бородавчатые, ангиоматозные поражения. Дерматоскопически все акральные БМ показали наличие четко определенной «эритематозной однородной области» с атипичным полиморфным сосудистым рисунком с пунктированными, глобулярными и гломерулярными сосудами [16].

Поскольку дополнительные, несосудистые признаки обычно не встречаются, поэтому классифицировать такие образования сложнее. Следовательно, алгоритм для непигментных узловых новообразований довольно прост, но неспецифичен. Все узлы обязательно должны быть подвергнуты гистопатологическому исследованию, за исключением случаев, когда специалист уверен в диагнозе доброкачественного образования [14, 15]. К сожалению, на данном этапе развития дерматоскопической диагностики слабая специфичность сосудистых узоров для узловатых непигментированных образований означают, что до сих пор нет соответствующего алгоритма, который позволил бы с уверенностью поставить точный диагноз.

Есть два основных принципа. Первый принцип основан на том, что ввиду отсутствия четкой и убедительной истории возникновения новообразования с язвой в анамнезе пациента необходимо обязательно провести гистологическое исследование. Второй принцип — беспигментные узлы с сосудами, расположенными хаотично, следует также анализировать гистологически, если специалист не уверен в диагнозе доброкачественного образования [17].

Представляем собственный случай первичной диагностики беспигментной меланомы. К нам обратилась женщина 36 лет, 2-й фототип, в лич-

ном и семейном анамнезе без особенностей. Со слов больной известно, что пятно розового цвета возникло 6 месяцев назад на правом предплечье. За последнее полгода пятно постепенно увеличивалось в размере. На макрофотографии: пятно неправильной формы, неравномерной красно-коричневой окраски, около 8 мм в диаметре (рис. 1).

Дерматоскопическая фотография сделана при помощи дерматоскопа DermLite 3 и фотоаппарата Nikon, методом контактной поляризованной дерматоскопии.

На дерматоскопической фотографии (рис. 2) представлен беспигментный элемент, у которого отсутствуют признаки пигментного образования (сеть, линии и др.). На нем видны множественные белые структуры, так называемые ортогональные полосы, и большое количество точечных сосудов. Учитывая, что у данного элемента отсутствуют признаки, характерные для таких беспигментных образований, как базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи и других новообразований, мы предположили предварительный диагноз: беспигментная меланема. Поэтому пациенту была рекомендована консультация врача-онколога и диагностическая эксцизионная биопсия.

Исследование соскоба и отпечатков опухолевидного образования: «Скопления, разрозненно лежащий и солидный пласт клеток неправильной формы, преимущественно крупных размеров с гетерохромными ядрами с неравномерно распределительной серо-голубой цитоплазмой. В отдельных клетках — клевидная черная зернистость. Заключение: цитограмма меланомы».

Таким образом, при осмотре беспигментного образования не стоит упускать из внимания такие клинические признаки злокачественного процесса, как быстрый рост, субъективные ощущения, прямая связь с повышенной инсоляцией. К сожалению, на данном этапе развития дерматоскопической диагностики слабая специфичность сосудистых узоров для узловатых непигментированных образований означает, что до сих пор нет соответствующего алгоритма, который позволил бы с уверенностью поставить точный диагноз. Однако следует учитывать, что при отсутствии пигмента узор сосудов приобретает первостепенное значение. Применяя различные алгоритмы к беспигментному или мало-

пигментному образованию, нужно ориентироваться только на изменение сосудистого рисунка и его архитектоники, а именно при наличии сосудистого узора, представленного всеми видами сосудов, винтообразные сосуды или сосуды в виде розовых и красных комков, дополнительным признаком являются белые линии, видимые в поляризованном свете. ■

Литература

1. Ламоткин И. А. Клиническая дерматоонкология. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 499 с.
2. Rachel M. Cymerman, Yongzhao Shao, Kun Wang, Yilong Zhang, Era C. Murzaku, Lauren A. Penn, Iman Osman, David Polsky. De Novo vs Nevus-Associated Melanomas: Differences in Associations With Prognostic Indicators and Survival // JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2016, October, vol. 108, Issue 10, 1.
3. Швецова Ю. И. Исследование роли онко-микроРНК в регуляции прогрессии и метастазирования опухолевых клеток меланомы in vivo. Автореферат дисс. ... к.м.н. Красноярск, 2015. 25 с.
4. Vitiello M., Tuccoli A., D'Aurizio R. Context-dependent miR-204 and miR-211 affect the biological properties of amelanotic and melanotic melanoma cells // Oncotarget. 2017, Apr 11; 8 (15): 25395–25417.
5. Fernanda Teixeira Ortega, Rogério Nabor Kondo and etc. Primary cutaneous amelanotic melanoma and gastrointestinal stromal tumor in synchronous evolution // An Bras Dermatol. 2017, Sep-Oct; 92 (5): 707–710.
6. Sciacca V., Ciorra A. A., Di Fonzo C., Rossi R. et al. Long-term survival of metastatic melanoma to the ileum with evidence of primary cutaneous disease after 15 years of follow-up: a case report // Tumori. 2010. Vol. 96. № 4. P. 640–643.
7. Brogelli L., Reali U. M., Moretti S. et al. The prognostic significance of histologic regression in cutaneous melanoma // Melanoma Res. 1992. Vol. 2. № 2. P. 87–91.
8. Vernali S., Waxweiler W. T., Dillon P. M. and etc. Association of Incident Amelanotic Melanoma With Phenotypic Characteristics, MC1R Status, and Prior Amelanotic Melanoma // JAMA Dermatol. 2017, Oct 1; 153 (10): 1026–1031. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.2444.
9. Shamir Geller, Melissa Pulitzer, Mary Sue Brady, Patricia L. Myskowski. Dermoscopic assessment of vascular structures in solitary small pink lesions — differentiating between good and evil // Dermatol Pract Concept. 2017, Jul; 7 (3): 47–50.
10. Снарская Е. С., Аветисян К. М., Андрюхина В. В. Беспигментная узловатая меланома кожи голени // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014, № 2, с. 4–7.
11. Halpern A. C., Marghoob A. A., Sober A. J. Clinical characteristics of melanoma. In Balch CMA, Sober A. J. et al. eds. Cutaneous Melanoma. Vol. 1. 5th edn. Quality Medical Publishing, Inc., Missouri, 2009: 917.
12. Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Cicale L., Petrillo G. et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study // Arch Dermatol. 2004; 140: 1485–1489.
13. Kreusch J. F. Vascular patterns in skin tumors // Clin Dermatol. 2002; 20: 248–254.
14. Куттлер Г., Розендаль К., Кэмерон А., Цандь Ф. Дерматоскопия. Алгоритмический метод, основанный на анализе узора. Гданьск, 2014. С. 319.
15. Zalaudek I., Kreusch J., Giacomel J., Ferrara G., Caticola C., Argenziano G. How to diagnose on pigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors // J Am Acad Dermatol. 2010; 63: 361–374; quiz 375–366.
16. De Giorgi V., Gori A., Savarese I., D'Errico A., Papi F., Grazzini M., Scarfi F., Covarelli P., Massi D. Clinical and dermoscopic features of truly amelanotic plantar melanoma // Melanoma Res. 2017, Jun; 27 (3): 224–230.
17. Zell D., Kim N., Olivero M., Elgart G., Rabinovitz H. Early diagnosis of multiple primary amelanotic/hypomelanotic melanoma using dermoscopy // Dermatol Surg. 2008; 34: 1254–1257.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в
педиатрии и детской хирургии»



СЕКРЕТАРИАТ
ОРГКОМИТЕТА:

Тел.: +7 (926) 525-16-82
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2018.pedklin.ru

2018
Москва, 23-25 октября

Реклама 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 терапии ИПО, Москва	Акушеры-гинекологи	03.09–12.10	1 мес
Гериатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра гематологии и гериатрии ИПО, Москва	Терапевты, врачи общей практики	13.09–24.12	3 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней ИПО, Москва	Неврологи	10.09–19.10	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета ИПО, Москва	Аллергологи-иммунологи	30.10–27.11	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва	Терапевты	10.09–19.10	1 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи, педиатры, терапевты, врачи общей практики	03.09–21.12	4 мес
Диетология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, врачи общей практики	19.11–17.12	1 мес
Дерматомикозы	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	17.09–21.09	1 нед
Избранные вопросы психиатрии	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры	10.09–20.10	1 мес
Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	15.10–27.10	0,5 мес
Избранные вопросы инфекционных болезней	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Терапевты, педиатры, врачи других специальностей	01.10–27.10	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии терапевтического факультета, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты	01.10–27.10	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача лечебной специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, врачи лечебных специальностей	10.09–02.11	2 мес
Диетология и нутрициология в практике врача лечебной специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии терапевтического факультета, Москва	Диетологи, врачи лечебных специальностей	24.09–19.11	2 мес

РУКОВОДИТЕЛЬ ФОРУМА,
АКАДЕМИК РАН
Г.Т. СУХИХ



XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Заявки на устные доклады принимаются на рассмотрение
Руководителем научной программы – Барановым И.И.
Прием устных докладов – до 1 июля 2018 года.

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

ОРГАНИЗАТОРЫ:

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



В РАМКАХ ФОРУМА:

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ И – ОТ БАЗОВЫХ
ПРИНЦИПОВ ДО ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ
Национальный научно-образовательный эхографический
конгресс при поддержке ISUOG

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



ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2018

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

+ Пре-конгресс курс с демонстрацией сложных клинических
наблюдений «Алгоритмы ультразвуковой диагностики
и мониторинга при аномалиях развития плода» (25 сентября),
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

+ Пост-конгресс школа «Магнитно-резонансная
томография: трудный диагноз в акушерстве,
гинекологии и неонатологии» (28–29 сентября),
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

 МЕДИ Экспо

РЕКЛАМА

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОДОБРЕНО
ВАК

Номера за 2016 год
доступны для скачивания
бесплатно

Подписывайся на бесплатный дайджест.
Будь в курсе событий в медицине!

App Store Google play

панкреатин Пангрол® 10000

панкреатин Пангрол® 25000

Современный капсулированный
ферментный препарат для лечения внешнесекреторной
недостаточности поджелудочной железы с высоким
терапевтическим эффектом^{1,2}



По результатам терапии препаратом Пангрол® 25000 у пациентов
с ферментной недостаточностью средней и тяжелой степенью тяжести²:

- ✶ диарея и стеаторея отсутствовали
- ✶ масса тела увеличилась у пациентов со сниженным индексом массы тела
- ✶ признаки гиповитаминоза и мальнутриции не выявлялись



1. Инструкция по применению лекарственного препарата Пангрол® 25000

2. Ткач С.М., Швец О.В. «Современные подходы к оптимизации диагностики и лечения экзокринной панкреатической недостаточности»

Журнал гастроэнтерологии 2014; с. 49-54. Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование возможностей применения 13С-ТДТ* для оптимизации коррекции ВНПЖ (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы) у пациентов с хроническим панкреатитом (ферментный препарат Пангрол® 25000). Срок проведения исследования - 6 месяцев; n = 30. Пангрол® 25000 принимали по 25000 или 50000 ЕД на каждый прием пищи.

Сокращенная информация по применению препарата Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: хронический панкреатит; муковисцидоз; рак поджелудочной железы; состояния после оперативных вмешательств на поджелудочной железе и желудке (полная или частичная резекция органа); после облучения органов ЖКТ, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии); сужение протока поджелудочной железы, например, из-за опухоли или желчных камней; синдром Шахмана-Даймонда; подострый панкреатит; другие заболевания сопровождающиеся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Относительная ферментная недостаточность при следующих состояниях и ситуациях: расстройства ЖКТ функционального характера, при острых кишечных инфекциях, синдроме раздраженного кишечника; употребление трудноперевариваемой растительной или жирной пищи; Подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Противопоказание: острый панкреатит, обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению: Пангрол® 10000 № ЛС001292, Пангрол® 25000 № ЛС001291; Отпускается без рецепта. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. RU_Pan_12_2017_modul. Утверждено 12.2017