

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
Кафедра терапии и общей врачебной практики
(семейной медицины)

ISSN 2307-5236

Крымский терапевтический журнал

Темы номера

**Механизмы возникновения и новые
методы лечения ожирения на
молекулярном уровне. Вакцины
против ожирения**

**Право человека на охрану здоровья
как социально-правовой феномен**

**Патология гастродуоденальной зоны,
индуцированная НПВП и
терапевтическая тактика**

**Внекишечные проявления
воспалительных заболеваний
кишечника**



№1 (32) • 2017 год

<http://crimtg.ru/>

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»
Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ISSN 2307-5236

Крымский терапевтический журнал

*Журнал индексируется в
научометрической базе
«Российский индекс научного
цитирования» (РИНЦ)*

Crimean Journal of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ от 01.12.2015

№1(32), 2017 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины)

Год выпуска: четырнадцатый

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295006

Подписной индекс по каталогу Роспечати - 80109

Е-mail: crimtj@mail.ru

Интернет-сайт: crimtj.ru

Тираж: 1000 экз.

Телефон +7 9787340543

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 28.02.2017 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

Ю.А. Мошко, г. Симферополь
О.Н. Крючкова, г. Симферополь
Е.А. Ицкова, г. Симферополь
Е.В. Максимова, г. Симферополь
А.П. Балабанцева, г. Симферополь
И.А. Иськова, г. Симферополь

Редакционный совет:

С.Г. Дониц, г. Симферополь
Н.В. Иванова, г. Симферополь
В.П. Чуланов, г. Москва
А.А. Шептулин, г. Москва
И.Г. Бакулин, г. Москва
А.С. Трухманов, г. Москва
Н.В. Костенко, г. Астрахань
М.В. Маевская, г. Москва
Н.Н. Каладзе, г. Симферополь
Hasan Ozkan, Турция
А.В. Кубышкин, г. Симферополь
А.В. Петров, г. Симферополь
С.И. Жадько, г. Симферополь

©Крымский терапевтический журнал

Crimean Federal University named after
VI Vernadsky, Medical Academy named after
S.I. Georgievsky

ISSN 2307-5236

Crimean Journal of Internal Diseases

*The journal is indexed in the
scientometric database "Russian
Science Citation Index"*

Крымский терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after
S.I. Georgievsky

Frequency: quarterly

Published from 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass
Communications of the Russian Federation of 05.18.2015.
Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific
publications Higher Attestation Commission of Russian Federation
01/12/2015

#1(32), 2017

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,
Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of
therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family
medicine)

Year of publication – fourteenth

Editorial office: Crimean Federal University named after
V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky,
Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general
practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia,
295006

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +7 9787340543

Responsibility for the accuracy of facts, quotations,
proper names and other data are the authors of
publications.

Editorial board can not share the views of the authors
of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the
accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

Irina Kliaritskaia, Simferopol

Editorial Board

YA Moshko, Simferopol

ON Kryuchkova, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

EV Maksimova, Simferopol

AP Balabantseva, Simferopol

IA Iskova, Simferopol

Editorial Council Members

SG Donich, Simferopol

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Moscow

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

- Патология гастродуоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика.....5
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, А.П. Балабанцева, Е.В. Максимова, И.А. Вильцанюк
- Кишечная микробиота и гематологические заболевания 16
И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Шахбазиди Г.

Мировые новости

- Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Основные позиции рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов 2016 г. 22
О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова
- Механизмы возникновения и новые методы лечения ожирения на молекулярном уровне. Вакцины против ожирения.....27
И.Л. Кляритская, Д. Шахбазиди, Г. Шахбазиди, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди.
- Современные методы диагностики фиброза и цирроза печени.....33
И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

В помощь практическому врачу

- Инволютивный гипоталамический синдром 37
В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова
- Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы 41
И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Шахбазиди Г., Е.И. Стилиди, Ю.А. Мошко
- Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника 47
И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Г. Шахбазиди

Оригинальные исследования

- Сравнительная оценка материалов, используемых для консервативного лечения начальных форм пульпита и глубокого кариеса 52
Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко
- Применение питавастатина в реальной клинической практике. Оптимальное соотношение пользы и риска.....56
Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна
- Право человека на охрану здоровья, как социально-правовой феномен.....60
М.Н. Гуренко-Вайцман, А.В. Юриста
- Влияние коморбидной артериальной гипертензии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких 65
М.М. Юсупалиева, О.Н. Крючкова, В.М. Савченко, С.В. Дорошкевич

Contents

Lectures and Reviews

NSAIDs-induced upper gastrointestinal mucosal damage and treatment strategies	5
<i>I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, A.P. Balabantseva, E.V. Maksimova, I.A. Viltanyuk</i>	
Gut microbiota and hematological diseases	16
<i>I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Shakhbazidi G.</i>	

World News

Diagnosis and treatment of heart failure. The main items of the recommendations of the European Association of Cardiology 2016.....	22
<i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, N.V. Zhukova</i>	
Mechanisms of development and new treatment methods of obesity on a molecular level. Vaccine against obesity.....	27
<i>I.L. Kliaritskaia, D. Shakhbazidi, G. Shakhbazidi, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi.</i>	
Current methods of detection of liver fibrosis and cirrhosis.....	33
<i>I.L. Kliaritskaia, V.V. Kryvy, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova</i>	

To help the practitioner

Involutive hypothalamic syndrome	37
<i>V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova</i>	
Nonalcoholic fatty liver disease and its rare forms	41
<i>I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, G. Shakhbazidi, E.I. Stilidi, Y.A. Moshko</i>	
Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease	47
<i>I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi., E.V. Maksimova, G. Shakhbazidi</i>	

Original articles

Comparative assessment of materials used for the conservative treatment of early forms of pulpitis and deep caries	52
<i>Yu.M. Fedotova, I.V. Firsova, V.F. Mikhalechenko, D.V. Mikhalechenko</i>	
Application of pitavastatin in actual clinical practice. Optimal ratio of benefits and risks.	56
<i>J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Y. Turna</i>	
Human right to health as a social-legal phenomenon.....	60
<i>M.N. Gurenko-Vajcman, A.V. Jurista</i>	
The influence of comorbid arterial hypertension on the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease	65
<i>M.M. Yusupalieva, O.V. Kruchkova, V.M. Savchenko, S.V. Doroshkevich</i>	

Патология гастродуоденальной зоны, индуцированная НПВП и терапевтическая тактика

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, А.П. Балабанцева, Е.В. Максимова, И.А. Вильцанюк

NSAIDs-induced upper gastrointestinal mucosal damage and treatment strategies

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, A.P. Balabantseva, E.V. Maksimova, I.A. Viltanyuk

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), г. Симферополь

Ключевые слова: НПВП, гастропатия, дуоденопатия, пептическая язва, лечение

Резюме

Цель обзора: проанализировать современное состояние проблемы НПВП-гастропатии и дуоденопатии, рассмотреть эпидемиологию, особенности клиники этой патологии, привести данные по современным методам лечения и профилактики НПВП-гастропатии.

Основные положения. НПВП-это одни из наиболее часто прописываемых препаратов во всём мире. Вместе с тем, их применение связано с развитием поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

НПВП способны вызывать разнообразные виды поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. У 1-2% всех лиц, получающих лечение препаратами НПВП, развиваются серьёзные осложнения. Относительный риск развития осложнений со стороны гастродуоденальной зоны зависит от наличия множества различных факторов, в том числе, сопутствующий приём аспирина или антикоагулянтов, пожилой возраст старше 65 лет, характер и доза НПВП, наличие осложнений пептической язвы в анамнезе.

В настоящее время наблюдается тенденция к снижению частоты госпитализаций, вызванных патологией гастродуоденальной зоны. Смертность, вызванная этими осложнениями, также имеет склонность к снижению.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 оказались столь же эффективны, что и неселективные НПВП, но вызывают существенно меньшее количество осложнений со стороны верхних отделов желудочно-

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: crimtj@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Балабанцева Анна Павловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: fskryt@rambler.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Вильцанюк Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: irav1975@list.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

кишечного тракта.

Заключение. Адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор наиболее оптимального для данного больного лекарственного препарата этой группы, создание в необходимых случаях «прикрытия» в виде назначения ИПП или мизопростола позволяют снизить риск возникновения таких поражений и предотвратить развитие серьезных осложнений

Ключевые слова: НПВП, гастропатия, дуоденопатия, пептическая язва, лечение

Abstract

Aim of review: to analyze the current state of the problem of NSAID-gastropathy and duodenopathy, to observe epidemiology, clinical features of this disease, to provide information on modern methods of treatment and prevention of NSAID-gastropathy

NSAIDs are among the most frequently prescribed medicines worldwide. However, they are also associated with gastrointestinal adverse effects.

NSAIDs can cause mucosal destruction the gastrointestinal tract with a wide variety of lesions. About 1 to 2% of NSAID consumers experienced serious gastrointestinal problems throughout treatment. The relative risk of upper gastrointestinal complications among patients using NSAID depends on the presence of many risk factors, including concomitant aspirin or anticoagulant use, age older than 65 years, type and dose of NSAID and history of complicated peptic ulcer.

Today reported a decreasing tendency in hospitalizations due to upper gastrointestinal problems. Overall, mortality due to these complications has also decreased.

Selective cyclooxygenase-2 inhibitors have the same beneficial effects as nonselective NSAIDs but with less gastrointestinal complications in the upper gastrointestinal tract.

Conclusion. Adequate assessment of risk factors of NSAID-associated gastropathy, the correct choice of the most optimal drug for this patient in this group, the establishment, where appropriate, "protection" with PPI or misoprostol can reduce the risk of such injuries and prevent the development of serious complications

Keywords: NSAID, gastropathy, duodenopathy, peptic ulcer, treatment

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко используемых лекарственных средств [1]. Среди разнообразных побочных действий препаратов этой группы особое место занимают поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2, 3].

Число продаж НПВП в России неуклонно растёт [4], и, соответственно, растёт число осложнений, вызванных этими препаратами.

Симптоматика, беспокоящая больного при приёме НПВП, может сопровождаться наличием органических поражений слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, но органические поражения при эндоскопическом обследовании могут и отсутствовать. Считается, что от 30% до 50% всех лиц, принимающих НПВП, имеют те или иные эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки [5]. Наиболее часто наблюдаются субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы, часто протекающие относительно доброкачественно [6].

Симптоматика со стороны верхних отделов ЖКТ при приёме НПВП весьма обширна и разнообразна. Она может включать в себя пищеводные симптомы, такие, как изжога и регургитация, диспептические симптомы: вздутие, дискомфорт в эпигастрии, от-

рыжка воздухом, чувство раннего насыщения и постпрандиальная тошнота [5].

Характер такой симптоматики зависит от применяемого лекарственного средства. Метаанализ Cochrane collaboration показал, что ЦОГ-2-селективные НПВП (целекоксиб) вызывали менее выраженную симптоматику, реже сопровождалась развитием язв, а также реже приводили к необходимости прерывания лечения НПВП, чем неселективные препараты (напроксен, диклофенак, ибупрофен и локсопрофен) [7].

К сожалению, выраженность симптоматики при приёме НПВП не имеет прогностического значения. Так, у половины больных с той или иной гастроинтестинальной симптоматикой, не наблюдается повреждений слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем, у более половины пациентов с серьёзными осложнениями при приёме НПВП, сколько-нибудь выраженная клиническая симптоматика отсутствовала [8].

Наиболее важным осложнением при приёме НПВП сегодня считается развитие симптоматических либо обострение хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ, вызванные употреблением НПВП, включают также кровотечения, перфора-

цию и стенозирование. От 1 до 2% пациентов, принимающих НПВП, сталкиваются с серьёзными гастроинтестинальными осложнениями. Результаты контролируемых и метааналитических исследований продемонстрировали, что средний относительный риск развития неосложнённых либо осложнённых язв у лиц, принимающих НПВП, в 4-5 раз выше, чем у лиц, не принимающих НПВП [9]. Наиболее высок риск развития этих осложнений на первом месяце лечения, однако он остаётся повышенным на протяжении всего курса лечения и даже в течение двух месяцев после его окончания [10].

Развитие гастроинтестинальных осложнений может быть первым из всех побочных действий НПВП. Поэтому профилактика осложнений, вызванных приёмом этих лекарств, должна основываться, прежде всего, на наличии у пациентов факторов риска, а не на диспептических жалобах или другой гастроинтестинальной симптоматике [11].

Факторы риска НПВП-индуцированной гастро- и дуоденальной

Главными факторами риска возникновения гастроинтестинальных осложнений, вызванных приёмом НПВП, считаются следующие: возраст старше 65 лет, и, особенно, старше 70 лет; язвенная болезнь в анамнезе, как осложнённая, так и неосложнённая; одновременный приём других лекарств, таких как аспирин, другие неаспириновые антиагреганты, антикоагулянты, кортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; сопутствующая тяжёлая патология; употребление алкоголя и табака; инфекция *Helicobacter pylori* [12]. В таблице 1 представлен Относительный риск развития гастроинтестинальных осложнений при приёме различных видов НПВП

Осложнённая или неосложнённая пептическая язва

Пептическая язва считается наиболее значимым фактором риска осложнений НПВП. Риск последующих осложнений у больных с язвенным анамнезом в 2,5-4 раза выше, чем у здоровых лиц. Ещё выше риск желудочно-кишечных осложнений у больных, имеющих в анамнезе те или иные осложнения язвенной болезни [14].

Пожилой возраст

Возраст старше 60 лет является вторым по значимости фактором риска при приёме НПВП. Он достоверно повышается с возрастом. Большинство исследователей пришло к выводу, что риск НПВП-гастропатии возрастает от 2 до 3,5 раз у больных старше 65 лет. Ещё выше риск осложнений у пациентов старше 70 лет [14]. У семидесятилетних лиц риск осложнений столь же высок, что и у больных с язвенным анамнезом [15].

Инфекция *H. pylori* существенно повышает риск осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки. Метаанализ 25 исследований, который был опубликован в 2002 году, показал, что сочетание приёма НПВП и инфекция *H. pylori*, оказывают синергетическое негативное влияние на развитие гастродуоденальных осложнений. Риск НПВП-гастропатии у пациентов, инфицированных *H. pylori*, повышался в 3,5 раза по сравнению с теми больными, у которых инфекция *H. pylori* не была выявлена [16]. Как показал метаанализ 16 исследований, *H. pylori* существенно повышает риск развития осложнений НПВП [16]. Результаты других исследований выявили положительное влияние эрадикации *H. pylori* в плане снижения частоты развития гастроинтестинальных осложнений у пациентов, принимающих НПВП [17].

Сочетание приёма НПВП с инфекцией *H. pylori* повышало риск кровотечений и гастродуоденальной зоны в 6,1 раза [16].

В целом, оценка значения инфекции *H. pylori* в развитии осложнений при приёме НПВП достаточно противоречива. Так, у лиц, впервые применяющих НПВП, проведение эрадикации инфекции *H. pylori* было полезным в качестве как первичной, так и вторичной профилактики НПВП-гастропатии. Вместе с тем, у пациентов, длительное время принимающих НПВП, польза эрадикации инфекции *H. pylori* оказалась не столь значимой. Более того, у пациентов с пептической язвой в анамнезе, сама по себе эрадикация инфекции *H. pylori* не оказывала существенного влияния на рецидив язвенной болезни [18].

Другие гастротоксические вещества

Антиагреганты

Антиагреганты принимают около 20% пациентов, употребляющих НПВП. Обычно это аспирин, который используют для профилактики сердечно-сосудистой патологии. Считается, что приём антиагрегантов без НПВП увеличивает риск формирования язвы желудка или двенадцатиперстной кишки в два раза. Но если больной принимает одновременно и НПВП, риск становится ещё выше. Оценка относительного риска осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки по данным разных исследований составляет от 3,8 [19] до 7,4 [20].

Одним из важных вопросов является, какой из НПВП в комбинации с антиагрегантами даёт наименьший риск гастроинтестинальных кровотечений. Метаанализ доступных исследований пациентов, принимавших низкие дозы аспирина в сочетании с НПВП, как неселективными, так и селективными ЦОГ-2, продемонстрировал, что у таких больных оба вида НПВП повышают гастроинтестинальный риск [21].

Пероральные антагонисты витамина К

Известно, что сами по себе эти препараты не вызывают повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, но в сочетании с приёмом НПВП риск язвенных кровотечений возрастает [22]. Действующие в настоящее время рекомендации [23] предлагают избегать одновременного назначения НПВП с этими препаратами. НПВП могут оказывать влияние на фармакологическую активность варфарина. Те НПВП, которые сильно связываются с белками, а также те, в метаболизме которых участвует цитохром P450, могут влиять на уровень варфарина в сыворотке крови, повышая международное нормализованное отношение. Есть данные о том, что это взаимодействие различно для разных препаратов [24].

Недавние исследования показали, что у сочетания варфарина с целекоксибом риск гастроинтестинальных кровотечений более низкий, чем при сочетании его с напроксеном, ибупрофеном, индометацином, этодолаком или набуметоном [25]. Базируясь на этих данных, действующие рекомендации указывают, что если сочетания антикоагулянта и НПВП нельзя избежать, то препаратами выбора являются селективные ЦОГ2 НПВП [20].

Глюкокортикоиды

На сегодняшний день имеются достаточно противоречивые данные о влиянии стероидных гормонов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. Однако, общепризнанным считается тот факт, что они повышают риск кровотечений из гастродуоденальной зоны при их совместном применении с НПВП [26].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) способны повышать риск верхних желудочно-кишечных кровотечений как сами по себе, так и, в особенности, в сочетании с НПВП [27].

Характеристика повреждающего действия НПВП на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки

Степень повреждающего действия НПВП на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от класса нестероидного противовоспалительного препарата.

Неселективные НПВП

Неселективные, или традиционные НПВП, в том числе, высокие дозы аминосалициловой кислоты, считаются наиболее вредоносными для слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Этот эффект зависит от дозы лекарственного средства и формы его выпуска. Например, повышена токсичность у препаратов, имеющих формы выпуска с замедленным высвобождением, а также удлинённым перио-

дом полувыведения (табл. 1).

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Существует мнение, что селективные ингибиторы ЦОГ2 вызывают меньшее количество осложнений со стороны гастроинтестинальной зоны, чем неселективные. Это вызвано тем, что именно ингибирование ЦОГ-1 приводит к поражению слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

В 2007 году проведен систематический анализ

Табл. 1.

Относительный риск развития гастроинтестинальных осложнений при приёме различных видов НПВП [13]

Относительный риск	Препараты НПВП
<2	ацеклофенак, ибупрофен, целекоксиб
2–4	рофекоксиб, мелоксикам, нимесулид, сулиндак, диклофенак, кетопрофен
4–5	теноксикам, напроксен, дифлунисал, индометацин
>5	пироксикам, азапропазон, кеторолак

контролируемых исследований [28], который показал, что селективные ингибиторы ЦОГ2 (целекоксиб, рофекоксиб, эторикооксиб, вальдекоксиб и лумиракоксиб) существенно реже приводили к язвообразованию и осложнениям, чем неселективные НПВП.

Другое исследование, включавшее 7616 пациентов, [29] сравнивало частоту побочных действий в двух группах пациентов: первой, у больных, получавших селективные ЦОГ2 НПВП и второй группы больных, принимавших неселективные НПВП под прикрытием ингибиторов протонной помпы. Оно продемонстрировало существенно более низкий риск развития осложнений у пациентов, принимавших селективные НПВП, по сравнению с пациентами, принимавшими неселективные НПВП под защитой ингибиторов протонной помпы. Правда, преимущество селективных НПВП касалось лишь больных с высокой степенью риска и больных, принимающих НПВП на протяжении длительного времени. На основании этих данных был сделан вывод о том, что селективные НПВП столь же эффективны в купировании воспаления при меньшем количестве осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки.

Это положительные качества ЦОГ-2-селективных НПВП несколько нивелируются тем, что они имеют повышенный риск кардиоваскулярных осложнений. Например, рофекоксиб (изъят из употребления), эторикооксиб имеют самый худший профиль кардиоваскулярных осложнений [30]. Из неселективных НПВП повышенный риск кардиоваскулярных осложнений наблюдался у диклофенака [30].

Показатели риска верхних гастроинтестинальных осложнений по данным рандомизированных контролируемых исследований [20]

Препарат НПВП	Степень риска осложнений	Взаимодействие с аспирином	Взаимодействие с антикоагулянтами
Ибупрофен	Умеренная	Да	Да
Диклофенак	Умеренная	Нет	Да
Напроксен	Высокая	Да	Да
Целекоксиб	Низкая	Нет	Вероятно

Новые НПВП

Такие соединения, как оксид азота и сероводород являются сильными вазодилататорами. Они обладают цитопротективными свойствами в отношении слизистой оболочки желудка двенадцатиперстной кишки, обеспечивая её целостность. Была выдвинута концепция о том, что для НПВП, сочетающих свойства донаторов оксида азота или сероводорода, могут оказаться в меньшей степени присущи побочные действия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки.

В связи с этим были предприняты попытки создания таких НПВП, которые обладали бы способностью индуцировать выделение окиси азота, или ЦОГ-ингибирующих донаторов оксида азота. Такие препараты могли бы стать более безопасной альтернативой неселективным НПВП. Единственным НПВП, имеющим свойства донатора оксида азота, на сегодняшний день является *paroxsinod*. Клинические испытания этого препарата выявили несколько более высокую устойчивость слизистой к нему оболочки желудка, чем к напроксену. Этот препарат нуждается в дальнейших исследованиях, поэтому пока не разрешён к применению в Европе и США [31].

Что касается НПВП, обладающих свойствами донаторов сероводорода, то они сейчас находятся на стадии доклинических испытаний.

Временные тенденции эпидемиологии желудочно-кишечных осложнений, вызванных приёмом НПВП

Последние десятилетия ознаменовались существенными изменениями в количестве госпитализаций пациентов, причиной которых являлись гастроинтестинальные осложнения приёма НПВП.

Проведенное в 2004 году мультицентровое исследование [32] продемонстрировало следующую тенденцию: частота госпитализаций, вызванных НПВП-гастропатией, начиная с 1981 года, нарастала ежегодно на 0,6%. Пиковые показатели наблюдались в 1992 году – 1,5%. Затем частота госпитализаций стала снижаться, и достигла 0,5% в 2000 году. Такие изменения, вероятнее всего, связаны со многими факторами: использование более низких дозировок НПВП, более широкое применение менее токсичных и более селективных НПВП, одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, мероприятия по эрадикации инфекции *H. pylori*.

В целом, за последние годы наблюдается тенденция к уменьшению общего числа госпитализированных пациентов с неосложнённой язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, как индуцированной приёмом НПВП, так и не связанной с приёмом этих препаратов [33].

При анализе динамики госпитализации больных по поводу острой патологии желудка и двенадцатиперстной кишки также было отмечено снижение частоты с 54,6 случаев на 100000 человек/год в 1996 году до 25,8 в 2005 году [34]. Из этих пациентов 21% составляют больные, принимающие НПВП, и 15% – употреблявшие антиагреганты [35].

Хотя большинство НПВП и селективных ЦОГ2 ингибиторов имеет сходные анальгетический и противовоспалительный эффекты, они довольно значительно различаются по влиянию на слизистую гастродуоденальной зоны. Различны у них также побочные эффекты в отношении сердца и почек.

Профилактика поражений ГДЗ при приёме НПВП

Главными целями по профилактике поражений гастродуоденальной зоны при назначении НПВП можно считать следующие [36]:

- 1) Выделение тех целевых факторов риска, которые возможно устранить
- 2) Подбор оптимального препарата НПВП, при его наименьшей эффективной дозе и минимальной продолжительности курса лечения
- 2) Выбор наилучшего гастропротективного препарата [37].
- 3) Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*

Тактика подбора наиболее подходящего НПВП

Неселективные НПВП

Риск поражения желудка и двенадцатиперстной кишки зависит от дозы препарата, формы его выпуска – скорости высвобождения, и времени полувыведения из крови [38].

Метаанализ 750 рандомизированных контролируемых исследований, выполненный в 2013 году, показал, что любые режимы применения НПВП существенно повышают частоту желудочно-кишечных осложнений. Риск язвообразования был выше

Осложнения и смертность, вызванные НПВП-индуцированными гастроинтестинальными поражениями (включая аспирин) в Испании [48]

	Все случаи		Случаи, вызванные НПВП	
Вид осложнения	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 1	Исследование 2
Все гастроинтестинальные осложнения	41.409	50.114	15.031	18.191
Все верхние гастроинтестинальные осложнения	35.009	43.581	12.708	15.819
Кровотечения из нижних отделов ЖКТ	5.330	5.478	1.935	1.992
Перфорации ЖКТ	1.070	1.055	388	320
Смертность от верхних гастроинтестинальных осложнений	1.778	2.270	645	824
Смертность от кровотечений из нижних отделов ЖКТ	284	226	103	82
Смертность от перфораций ЖКТ	305	320	111	116
Общая смертность	2.368	2.816	860	1022

у пациентов, принимающих более высокие дозы НПВП [39].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Имеются данные о том, что, хотя селективные ингибиторы ЦОГ2 и более безопасны, чем неселективные, они всё же дают существенно большую частоту поражений гастродуоденальной зоны, чем плацебо [39].

Гастропротективная терапия

За истекшие годы было проведено множество исследований в поисках оптимальной профилактики поражений гастродуоденальной зоны. Практически повсеместно применяется тактика назначения гастропротектора одновременно с НПВП.

Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина

Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина имеют сомнительную эффективность в плане профилактики осложнений НПВП-терапии. Единственным препаратом, доказавшим свою действенность, оказался фамотидин, если он назначался в дозе 40 мг 2 раза в сутки. Однако, он оказался менее эффективным, чем мизопростол как в плане профилактики, так и в плане лечения язв, индуцированных НПВП [40].

Мизопростол

Мизопростол снижает частоту развития язв и других осложнений со стороны слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Он оказался существенно более эффективным, чем антагонисты H_2 -рецепторов гистамина и столь же эффективен, как ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе [41].

К недостаткам мизопростола относят высокую частоту развития побочных эффектов: диарея, тошнота, боли в животе. Это несколько сужает возможную сферу его применения. Рекомендованная доза мизопростола составляет 200 мкг 4 раза в день, но и более низкие дозы обладают выраженным гастропротективным эффектом [23].

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы являются мощными антисекреторными препаратами. Их эффективность такая же, как и у мизопростола, но переносимость ИПП больными гораздо лучше. Обсервационные и рандомизированные контролируемые исследования показали, что ИПП достоверно снижают риск осложнений со стороны гастродуоденальной зоны при приёме НПВП [42].

Это также весьма безопасные препараты. Вместе с тем, есть сведения о том, что длительное непрерывное лечение ИПП может привести к таким побочным эффектам, как переломы костей бедра, запястья и позвонков. Может также развиваться инфекция *Clostridium difficile*, внегоспитальная или госпитальная пневмония, железодефицитная анемия [43].

В целом, на основании множества проведенных исследований, во врачебном сообществе сложилось мнение о том, что назначение селективных ингибиторов ЦОГ2 приводит примерно к такому же числу побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, как и применение неселективных НПВП под защитой ИПП [44]. Оба терапевтических подхода в равной степени обоснованы и при лечении больных с факторами риска гастродуоденальной патологии [45].

Комбинация ЦОГ2 селективных ингибиторов и ИПП

Комбинация ЦОГ2 селективных ингибиторов и ИПП – это терапия выбора для пациентов с особо высокой степенью риска развития гастродуоденальных осложнений. Так, у пациентов на протяжении 13 месяцев получавших комбинацию цекоксиба с эзомепразолом, не наблюдалось никаких осложнений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, а среди лиц, принимавших только цекоксиб, у 9% возникло язвенное кровотечение [46].

Лечение больных НПВП-индуцированной гастропатией

В одном из обзоров указывалось, что ежегодно в США 100.000 человек госпитализируются в связи с гастроинтестинальными осложнениями НПВП [47]. Смертность, вызванная гастроинтестинальными осложнениями НПВП, составляет 15,3 в год на 100.000 пациентов, принимавших НПВП или аспирин [48].

В одном из крупных обсервационных исследований, проведенных Испанской Национальной службой здоровья [48], сообщалось о 8.010 случаях серьезных гастроинтестинальных осложнений, вызванных приемом НПВП. Экстраполируя эти данные на всё население Испании, авторами были получены оценочные данные для всей страны, равные 41.409 пациентам (Табл. 3).

В Табл. 4 приведены рекомендации Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology по профилактике НПВП-гастропатии у больных, имеющих риск развития как поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, так и сопутствующие сердечно-сосудистые риски.

Степень кардиоваскулярного риска в этих рекомендациях оценивалась, исходя из системы SCORE. Низкий и умеренный риски считались при уровне кардиоваскулярной смертности за 10 лет меньше, чем 5%. Высокой смертностью считалась от 5% до 10%. Очень высоким считался уровень риска сердечно-сосудистой смертности, если у пациентов уже имелись сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, присутствовал сахарный диабет с поражением почек, а также при сердечно-сосудистой смертности, превышающей 10% за 10 лет.

Степень риска гастроинтестинальных осложнений в рекомендациях Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology оценивалась следующим образом. Низким риск осложнений считался у пациентов с отсутствием факторов риска. Умеренный риск определялся при наличии одного или двух факторов риска, при отсутствии в анамнезе осложнений пептической язвы или приема высоких доз НПВП. Высоким риск считался при наличии трёх или более факторов риска, или при наличии в анамнезе осложнений пептической язвы

или приема высоких доз НПВП

Лечение больных с НПВП-индуцированной диспепсией

Известно, что пациенты, принимающие НПВП как постоянно, так и спорадически, страдают от разнообразных диспептических явлений даже при отсутствии пептических язв желудка или двенадцатиперстной кишки [36]. Подобная НПВП-индуцированная диспепсия наблюдается у 25-50% больных [49]. Пациенты жалуются на тошноту, рвоту, боли в верхних отделах живота, а также изжогу. Предсказать развитие такой симптоматики у конкретного больного сложно, поскольку у 50-60% пациентов перед началом лечения отсутствуют сколько-нибудь значимые прогностические признаки [50]. Напротив, у половины из них данные эндоскопического обследования вполне нормальные [51]. Развитие указанных диспептических симптомов вынуждает отказываться от применения НПВП у 10% больных [52].

Для лечения НПВП-индуцированной диспепсии применялось множество различных препаратов. Наименьшая эффективность оказалась у мизопростала. Антисекреторные средства, в особенности ИПП, оказались более эффективны, приводя к ослаблению клинической симптоматики диспепсии [53, 54]. Так, эзомепразол в дозе 20-40 мг/сут был существенно эффективнее плацебо как в профилактике, так и в лечении НПВП-индуцированной диспепсии у больных без поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [55]. Однако, у примерно, 10% больных лечение оказывалось неэффективным.

Применение целекоксиба вызывало меньшее число диспептических жалоб у пациентов, чем применение неселективных препаратов [56]. По результатам двух рандомизированных контролируемых исследований больных с остеоартритом, сочетание напроксена с омепразолом было более благоприятным, чем монотерапия целекоксибом [57].

Если суммировать различные подходы к лечению НПВП-индуцированной диспепсии, можно рекомендовать следующую тактику [36]:

1) Заменить неселективный НПВП на селективный

Табл. 4.

Итоговые рекомендации по профилактике НПВП-гастропатии у больных с сопутствующим риском гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений [19, 23]

		Гастроинтестинальный риск		
		Низкий	Умеренный	Высокий
Кардиоваскулярный риск	Низкий или умеренный	Неселективные НПВП	Неселективные НПВП + ИПП	Ингибиторы ЦОГ2 + ИПП
			Только ингибиторы ЦОГ-2	
	Высокий или очень высокий	Напроксен	Напроксен + ИПП	Исключить НПВП
			Целекоксиб + ИПП при приеме АСК	

2) Назначить дополнительно один из ингибиторов протонной помпы

3) Уменьшить дозу НПВП

Пациентам, которые продолжают предъявлять жалобы, несмотря на указанные меры, следует провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС).

Лечение НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки

Канадские исследователи пришли к заключению, что на первом году лечения традиционными НПВП, симптоматическая пептическая язва развивается у 4,5% пациентов и у 1% возникает желудочно-кишечное кровотечение из пептической язвы [58], а среди больных с наличием факторов риска, частота осложнений ещё выше. Язвенное кровотечение – наиболее частая причина кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки, и составляет от 31% до 67% всех случаев [59]. В этом смысле употребление НПВП, возможно, даже более опасно, чем инфекция *H. pylori* [60]. Мультицентровые исследования, проведенные в разных странах: Канаде, Италии, Великобритании и США, показали уровень смертности от острых кровотечений из пептической язвы в 5,4%; 4,9%; 2,5%; и 10%, соответственно [61, 62, 63, 64]. Немного ниже уровень смертности отмечается в Европе [65]. Поэтому острое кровотечение из пептической язвы гастродуоденальной зоны продолжает считаться одним из важных факторов смертности у пациентов, принимающих НПВП, несмотря на различные применяемые в настоящее время тактики по их профилактике.

Тактика длительного лечения НПВП

При возникновении пептической язвы, как связанной, так и не связанной с приёмом НПВП, терапия НПВП должна быть, по возможности, прекращена, и назначены альтернативные лекарственные препараты. Больным, которым отменить НПВП невозможно, следует выбрать наиболее безопасное их сочетание [66].

Так, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, способны вызвать заживление почти всех НПВП-индуцированных язв желудка и двенадцатиперстной кишки, при условии, что больной полностью прекратил приём НПВП. Однако, если приём НПВП продолжается, то степень заживления резко снижается [67]. По данным ряда мультицентровых контролируемых исследований, ИПП показали себя более эффективными средствами для лечения НПВП-индуцированных пептических язв, чем блокаторы H₂-рецепторов гистамина или мизопростол, в особенности, если пациент продолжает приём НПВП [68, 69, 70].

Профилактика рецидива НПВП-индуцированных пептических язв после их первичного заживления

Ряд исследований показал, что сочетание ингибиторов ЦОГ2 с ИПП более благоприятно, чем моно-

терапия одними ингибиторами ЦОГ2 [46, 71].

Несколько исследований, проведенных в странах Азии, продемонстрировали отсутствие различий в частоте рецидива острых желудочно-кишечных кровотечений на протяжении 6 месяцев при лечении одной группы больных цекоксибом, а другой – сочетанием диклофенака с ИПП [64, 72, 73]. Этот вывод подтверждён в нескольких популяционных исследованиях [74, 75].

Исследователи из Гонконга, наблюдая за двумя группами больных в течение 12 месяцев, пришли к заключению, что комбинация цекоксиба с двукратным в сутки приёмом ИПП, была более эффективной для профилактики рецидива острых желудочно-кишечных кровотечений, чем монотерапия цекоксибом. Так в первой группе в течение года кровотечения не наблюдались вовсе, а во второй группе их частота составила 8,9% [46].

Таким образом, можно сделать вывод, что если лечение НПВП невозможно прервать, то тактика продолжения лечения традиционными НПВП под защитой ИПП, а также назначение монотерапии ингибиторами ЦОГ2 связано с клинически значимым риском развития острых гастродуоденальных кровотечений. В этом случае можно рекомендовать сочетание ингибитора ЦОГ2 с ИПП [76].

Другим важным фактором риска рецидива желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих НПВП, обоснованно считается инфекция *H. pylori*. Таким пациентам безусловно показана эрадикация *H. pylori*. Однако одна только эрадикация *H. pylori* недостаточна для профилактики кровотечений у этих больных. Им следует также принимать сочетание селективного ингибитора ЦОГ2 с ИПП [18, 77].

Краткосрочная терапевтическая тактика при кровотечениях

Краткосрочная терапевтическая тактика при острых кровотечениях из гастродуоденальной зоны включает в себя реанимационные мероприятия, медикаментозное и эндоскопическое лечение. Современные исследования показали, что неограниченное по объёму переливание крови таким пациентам может быть связано с повышенными смертностью и частотой рецидива кровотечения [78, 79]. Пороговым значением для переливания эритроцитарной массы считается значение гемоглобина ниже 70 г/л.

У пациентов с эндоскопическими стигматами высокого риска рецидива кровотечения рекомендуется проведение внутривенной инфузии ИПП в дозе 8 мг в час в течение 72 часов [76]. Пациентам с низким риском рецидива кровотечения показано пероральное назначение ИПП [80-85].

Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной гастропатии, правильный выбор наиболее оптимального для данного больного лекарственного препарата

этой группы, создание в необходимых случаях «прикрытия» в виде назначения ИПП или мизопростола позволяют снизить риск возникновения таких поражений и предотвратить развитие серьезных осложнений [86].

Литература

1. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) // *Am J Ther.* – 2000. – № 15. – P. 115–121.
2. В.Т. Пивашкин и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // Москва, 2013 г.
3. Клярская И.А., Балабанцева А.П., Фурсова В.А. Энтеропатии, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Крымский терапевтический журнал.* – 2014. – № 1. – С. 38–44.
4. Барскова В.Г. Что нам дает изучение статистики продаж нестероидных противовоспалительных препаратов в Российской Федерации? // *Современная ревматология.* – 2011. – № 3. – С. 68–72.
5. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal antiinflammatory drug use // *Am J Gastroenterol.* – 1987. – № 15. – P. 1153–1158.
6. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies // *Ann Med.* – 2006. – № 15. – P. 415–428.
7. Moore RA, Derry S, Makinson GT, McQuay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports // *Arthritis Res Ther.* – 2005. – № 15. – P. 644–665.
8. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration // *Gut.* – 1987. – № 15. – P. 527–532.
9. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation // *Epidemiology.* – 1997. – № 15. – P. 18–24.
10. Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s // *Arch Intern Med.* – 2000. – № 15. – P. 2093–2099.
11. Carlos Sostres, Carla J Gargallo, Angel Lanas. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – № 15 (Suppl 3). – S 3.
12. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – № 15. – P. 121–132.
13. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, Sturkenboom M, Perez-Gutthann S. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf.* – 2012. – № 15. – P. 1127–1146.
14. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2004. – № 19 (2). – P. 197–208.
15. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A metaanalysis // *Ann Intern Med.* – 1991. – № 115(10). – P. 787–796.
16. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis // *Lancet.* – 2002. – № 15. – P. 14–22.
17. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, Lee YT, Chan CS, Li EK, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers // *Lancet.* – 1997. – № 15. – P. 975–979.
18. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Metaanalysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2005. – № 21(12). – P. 1411–1418.
19. American Gastroenterological Association, Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, Borum M, Cryer B. et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – № 4 (9). – P. 1082–1089.
20. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquínas G, Perez-Aisa A et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG) // *Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – № 37 (3). – P. 107–127.
21. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of unsaid with gastroprotection and COX-2 inhibitors // *Drug Health Patient Saf.* – 2009. – № 1. – P. 1–25.
22. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants // *Thromb Haemost.* – 2001. – № 86(2). – P. 563–568.
23. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – № 104 (3). – P. 728–738.
24. Karim A, Tolbert D, Piergies A, Hubbard RC, Harper K, Wallemark CB, et al. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects // *J Clin Pharmacol.* – 2000. – № 40 (6). – P. 655–663.
25. Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler E. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin // *Ann Pharmacother.* – 2009. – № 43 (11). – P. 1765–1773.
26. Garcia Rodriguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents // *Arthritis Res.* – 2001. – № 3 (2). – P. 98–101.
27. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal antiinflammatory drugs // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – № 27 (1). – P. 31–40.
28. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, Tugwell P, Wells GW. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – № 15. – P. 818–828.
29. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamari W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol.* – 2012. – № 3. – P. 143–156.
30. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Juni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ.* – 2011. – № 15. – P. 70–86.
31. Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H2S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs // *Curr Med Chem.* – 2011. – № 15. – P. 3494–3505.
32. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2004. – № 15. – P. 2433–2440.
33. Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serafi HB. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – № 15. – P. 938–946.
34. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, Gisbert JP, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Del-Pino MD, García S, Calvet X. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – № 15. – P. 585–591.
35. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, García S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – № 15. – P. 1633–1641.
36. Carla J. Gargallo, Carlos Sostres, Angel Lanas. Prevention and Treatment of NSAID Gastropathy // *Current Treatment Options in Gastroenterology.* – 2014. – № 12. – P. 398–413.
37. Балабанцева А.П. Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки // *Крымский терапевтический журнал.* – 2015. – № 1. – С. 17–24.
38. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations // *Gut.* – 2006. – № 55. – P. 1731–1738.

39. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. – 2013. – № 382 (9894). – P. 769–779.
40. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review // *BMJ*. – 2004. – № 329. – P. 948–957.
41. Koch M, Dezi A, Ferrario F, Capurso L. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Arch Intern Med*. – 1996. – № 156 (20). – P. 2321–2332.
42. Ramiro S, Radner H, van der Heijde DM, Buchbinder R, Aletaha D, Landewe RB. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review // *J Rheumatol Suppl*. – 2012. – № 90. – P. 47–55.
43. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors // *Am Fam Physician*. – 2012. – № 86 (1). – P. 66–70.
44. Балабанцева А.П., Клычкова И.А., Цыпак Т.А., Григоренко Е.И. Современные подходы к первичной профилактике НПВП-индуцированных гастропатий и энтеропатий // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 3. – С. 31–38.
45. Jarupongprapa S, Ussavassodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol*. – 2012. – № 48 (7). – P. 830–838.
46. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial // *Lancet*. – 2007. – № 369 (9573). – P. 1621–1626.
47. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy // *Am J Med*. – 1995. – № 105. – P. 31S–38S.
48. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – № 100. – P. 1685–1693.
49. Lanas A, Hirschowitz BI. Toxicity of NSAIDs in the stomach and duodenum // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1999. – № 11. – P. 375–381.
50. Brun J, Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug associated dyspepsia: the scale of the problem // *Am J Med*. – 2001. – № 110. – P. 12S–13S.
51. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal antiinflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration // *Gut*. – 1987. – № 28. – P. 527–532.
52. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic steroidal anti-inflammatory drug use // *Am J Gastroenterol*. – 1987. – № 82. – P. 1153–1158.
53. Ng FH, Tunggal P, Chu WM, Lam KF, Li A, Chan K, et al. Esomeprazole compared with famotidine in the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndrome or myocardial infarction // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – № 107 (3). – P. 389–396.
54. Yeomans ND, Lanas A, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2005. – № 22 (9). – P. 795–801.
55. Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Sung JJ, Lamstrong G, et al. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms Prevention and Treatment of NSAID // *Am J Gastroenterol*. – 2005. – № 100. – P. 1028–1036.
56. Niculescu L, Li C, Huang J, Mallen S. Pooled analysis of GI tolerability of 21 randomized controlled trials of celecoxib and nonselective NSAIDs // *Curr Med Res Opin*. – 2009. – № 25 (3). – P. 729–740.
57. Cryer BL, Sostek MB, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Hochberg MC. A fixed-dose combination of naproxen and esomeprazole magnesium has comparable upper gastrointestinal tolerability to celecoxib in patients with osteoarthritis of the knee: results from two randomized, parallel-group, placebo-controlled trials // *Ann Med*. – 2011. – № 43 (8). – P. 594–605.
58. Tannenbaum H, Bombardier C, Davis P, Russell AS. Third Canadian Consensus Conference Group. An evidence based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference // *J Rheumatol*. – 2006. – № 33. – P. 140–157.
59. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives // *World J Gastroenterol*. – 2012. – № 18 (11). – P. 1202–1207.
60. Ramsoekh D, Van Leerdam ME, Rauw EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2005. – № 3. – P. 859–864.
61. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom // *BMJ*. – 1995. – № 311. – P. 222–226.
62. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Fedorak RN, Rahme E, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting // *Am J Gastroenterol*. – 2004. – № 99. – P. 1238–1246.
63. Marmo R, Koch M, Cipoletta L, Capurso L, Pera A, Bianco MA, et al. Predictive factors of mortality from nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a multicenter study // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – № 103. – P. 1639–1647.
64. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001–2009 // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – № 107. – P. 1190–1195.
65. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J, Mungan ZA, Papatheodoridis GV, Piessens H, et al. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2011. – № 33 (11). – P. 1225–1233.
66. Балабанцева А.П. Различия патогенетических механизмов и стратегий ведения больных с НПВП-индуцированными поражениями гастроинтестинальной зоны и тонкой кишки // *Крымский терапевтический журнал*. – 2014. – № 2. – С. 61–68.
67. Lancaster Smith MJ, Jadeberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non steroidal antiinflammatory drug associated gastric and duodenal ulcer // *Gut*. – 1991. – № 32. – P. 252–255.
68. Watan A, Bader JP, Classen M, Lamers CB, Piper DW, Rutgerström K, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer // *N Engl J Med*. – 1989. – № 320. – P. 69–75.
69. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group // *Arch Intern Med*. 2000. – № 160. – P. 1455–1461.
70. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // *N Engl J Med*. – 1998. – № 338. – P. 727–734.
71. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakili N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – № 101. – P. 701–710.
72. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis // *N Engl J Med*. – 2002. – № 347. – P. 2104–2110.
73. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications // *Am J Med*. – 2005. – № 118. – P. 1271–1278.
74. Targownik LE, Metzger CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Gastroenterology*. – 2008. – № 134. – P. 937–944.
75. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Scallan A, Rochon S, Leloir J. Do proton-pump inhibitors confer additional gastrointestinal protection in patients given celecoxib? // *Arthritis Rheum*. – 2007. – № 57. – P. 748–755.
76. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // *Ann Intern Med*. – 2010. – № 152 (2). – P. 101–113.
77. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // *Helicobacter*. – 2012. – № 17 (4). – P. 286–296.
78. Jairath V, Hearnshaw S, Brunsell SJ, Doree C, Hopewell S, Hyde C, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal 412 Stomach (C Howden, Section Editor) haemorrhage // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. – № 7. – P. 828–834.
79. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding // *N Engl J Med*. – 2013. – № 368 (1). – P. 11–21.
80. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high risk bleeding ulcers // *Gastroenterology*. – 2004. – № 126. – P. 441–450.
81. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with

Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen // *N Engl J Med.* – 2001. – № 344 (13). – P. 967–973.

82. Scheiman JM. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection // *Gastroenterol Clin North Am.* – 1996. – № 25 (2). – P. 279–298.

83. <http://sanjosefuncmed.com/nsaid-induced-enteropathy>

84. <http://book-med.info/gastritis/13006>

85. Warner TD1, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic // *EASEB*. – 2004. – № 18 (7). – P. 790–804.

86. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // г. Москва, 2014 – 18 с.

Кишечная микробиота и гематологические заболевания

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Шахбазиди Г.

Gut microbiota and hematological diseases

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Shakhbazidi G.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: кишечная микробиота, анемии, гемопоэз, перенос фекальной микробиоты

Резюме

Кишечная микробиота и гематологические заболевания

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Шахбазиди Г.

В настоящее время понятен сложный симбиоз организма человека и разнообразной экосистемы микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов и грибов. Ученые, пытающиеся охарактеризовать роль этих микроорганизмов, называемых микрофлорой, в здоровье человека стремились ответить на фундаментальные вопросы о присутствии, функционировании и взаимодействии микроорганизмов с клетками хозяина, а также обосновать конкретный механизм этого взаимодействия.

Многие анемии, такие как апластическая анемия и анемия хронических заболеваний, связаны с инфекциями и воспалительными процессами, что, как предполагают, может указывать на важную взаимосвязь между эритроцитами и микробиотой.

Хотя наше понимание роли микробиоты в нормальном кроветворении и гематологических заболеваниях находится на относительно низком уровне, мы ожидаем, что инструменты, доступные теперь для определения микробиоты, приведет к увеличению роли микробиоты как биомаркера болезни, диагностического и прогностического фактора.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleandreeva1@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шахбазиди Георгия, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Gut microbiota and hematological diseases

I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Shakhbazidi G.

Humans are now understood to be in complex symbiosis with a diverse ecosystem of microbial organisms, including bacteria, viruses, and fungi. Efforts to characterize the role of these microorganisms, commonly referred as the microbiota, in human health have sought to answer the fundamental questions of what organisms are present, how are they functioning to interact with human cells, and by what mechanism are these interactions occurring.

Many anemias, such as aplastic anemia and anemia of chronic inflammation, are associated with infections and inflammatory processes, suggesting there may be an important relationship between red blood cells and the microbiota.

Although our understanding of the role of the microbiota in normal hematopoiesis and hematologic diseases is at its relative infancy, we anticipate that the tools now available to define the microbiota will lead to the appreciation of the microbiota as a biomarker of disease, with both diagnostic and prognostic utility.

Исследования последних лет существенно изменили стандартные представления о патогенезе многих заболеваний. На сегодняшний день получены однозначные доказательства роли кишечной микробиоты в развитии атеросклероза, ожирения, СД, АГ, а также аллергических, аутоиммунных и многих других заболеваний. В последнее время активно обсуждается роль кишечной микрофлоры в развитии заболеваний печени. Показано, что длительно существующий дисбиоз кишечника, в особенности синдром избыточного бактериального роста (СИБР), приводит к развитию неалкогольного стеатоза и стеатогепатита (НАСГ), внутрипеченочного интралобулярного холестаза, а также функциональных нарушений внепеченочных желчных путей

Бурное развитие данного направления в последние годы обусловлено разработкой инновационных молекулярно-генетических технологий секвенирования ДНК, позволяющих идентифицировать многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию.

Еще в 2006 г. Goodacre R. введено понятие «суперорганизм», под которым понимается сообщество человека и населяющих его микроорганизмов, причем доля собственно человеческих клеток в нем составляет всего лишь 10%, а 90% принадлежат бактериям. За последние годы получен огромный объем информации, однако вопрос о том, как индивидуальные вариации типов бактерий влияют на возможное развитие болезней, пока остается открытым. Расшифровкой генома бактерий, населяющих ЖКТ, занимается Европейский консорциум MetaHIT (<http://www.metahit.eu>). Уже расшифровано около 3 млн генов. Результаты проекта позволят проводить дальнейшие исследования взаимосвязей этих генов, состояния здоровья человека, развития заболеваний и его фенотипа.

В 2008 г. Национальным институтом здоровья США (NIH) был запущен глобальный проект «Ми-

кробиом человека» (Human Microbiome Project-HMP), ставивший своей целью расшифровку генома бактерий, населяющих организм человека. Термин «микробиом» был впервые введен в 2001 г. для обозначения коллективных геномов микробиоты. В 2012 г. были опубликованы первые результаты исследования, показавшие, что бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем собственно человеческих.

В противоположность патогенным микробам «микробиота» сосуществует с хозяином в симбиотических отношениях и обитает как внутри, так и на многих поверхностях тела, включая кожу, ноздри, носоглотку, влагалище и кишечник, а количество их достигает 100 трлн. Хотя микробиота по своему составу весьма разнообразна и в кишечнике, например, обитают представители примерно 70 классов бактерий, тем не менее, установлено, что доминируют некультивируемые и ранее не определявшиеся бактерии родов Firmicutes (60–80%) и Bacteroidetes (15–30%) [1]. Каждый человек уникален по составу микробиоты. Состав микробиоты широко варьирует в популяции и зависит как от генетических факторов, так и от особенностей питания. Так, например, при преобладании в рационе мясных продуктов в микробиоме выявляется значительное количество *Faecalibacterium prausnitzii*, а у людей, употребляющих большое количество растительной пищи, – Bacteroidetes, которые содержат множество генов целлюлаз и ксилан-гидролаз. Низкокалорийная диета приводит к значительному снижению численности Firmicutes и росту численности Bacteroidetes [1].

По мнению некоторых авторов, кишечная микробиота (КМБ) оказывает глубокое влияние на состояние здоровья человека, так как обладает метаболической активностью, которая эквивалентна виртуальному органу [2].

КМБ выполняет ряд важных функций у человека (Табл. 1). Наиболее хорошо установленной функци-

Функции кишечной микробиоты

Защитная функция (колониционная резистентность)	заключается в предотвращении колонизации ЖКТ условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ-бактерицинов, препятствующих росту патогенных микроорганизмов.
Пищеварительная функция	реализуется за счет как регуляции функций кишечника, так и непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстой кишки в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонкой кишке. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная кишечная палочка) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот
Детоксикационная и антиканцерогенная функция	Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов.
Синтетическая функция	Нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутриентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой, никотиновой кислоты. Только кишечная палочка синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и ЦНС
Иммунная функция	Как известно, слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью, известной как GALT (gut-associated lymphoid tissue), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой иммунный орган человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции IgA, фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянное антигенное тренирующее действие
Генетическая функция.	Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину и делающие ее «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма

ей КМБ является ее роль в метаболизме неперева- риваемых диетических компонентов. Так, анаэробы внутри кишечника ферментируют эндогенные и экзогенные субстраты, продуцируя коротко-цепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, пропионат, бутират и лактат, которые обеспечивают не только около половины энергетических потребностей колоноцитов, но и являются дополнительным источником энергии для хозяина [3]. Микробиота толстой кишки, в свою очередь, задействована в синтезе витаминов (биотин, фолат), а также влияет на моторику кишечника, кишечно-печеночный круговорот жирных кислот и метаболизм холестерина [4]. Помимо роли в обеспечении дополнительной энергией хозяина, влияния на синтез витаминов и холестерина, моторную функцию кишечника и метаболизм жирных кислот, КМБ модулирует иммунную систему, изменяя тем самым чувствительность хозяина к воспалению и инфекционным агентам [5].

Биологическое равновесие между человеком и микробной флорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма, реагируя на различные патологические процессы в организме и любые изменения в окружающей среде. Кишечная микрофлора обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов. На питание микрофлоры расходуется около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии [7].

Анализ приблизительно 78 млн базовых пар последовательностей ДНК из фекальных образцов здоровых взрослых людей показал, что кишечный микробиом активно участвует в метаболизме глицинов, аминокислот, ксенобиотиков [3]. Микробиом кишечника обеспечивает метаболизм растительных полисахаридов, крахмала, сахарозы, глюкозы, галактозы, фруктозы, арабинозы, маннозы и ксилозы.

По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган, причем самый крупный по весу [1].

Кишечный дисбиоз является фактором, способствующим развитию заболеваний человека. Возможно, подтверждаются слова Гиппократов, сказанные еще за 400 лет до н. э., что «смерть сидит в нашем кишечнике» и что «плохое пищеварение – путь ко всем болезням». Так, в результате развития современных молекулярно-генетических методов исследования удалось показать, что дисбиоз, или имбаланс, состава микробиоты является одним из главных факторов развития различных заболеваний человека. Например, важным событием последних лет явилось установление способствующей роли КМБ в развитии атеросклероза и его клинических осложнений. Кроме того, было показано, что определенный состав КМБ связан с развитием ожирения, метаболического синдрома, сахарного диа-

бета, аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, астмы и аллергии [3].

Общие патогенетические механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие гематологических заболеваний

Хотя связи между микробиотой и продуктами системы гемопоэза хорошо установлены, понимание такого механизма, как микробиота (прямо или косвенно) влияет на гемопоэз, остается неясным. Известно лишь, что размер пула костномозговых миелоидных клеток строго коррелирует со сложностью состава кишечной микробиоты [4]. Влияние микробных метаболитов на гемопоэз. Определенные бактерии кишечника или бактериальные продукты могут непосредственно подавлять воспаление кишечника (например, колиты) у мышей через различные иммунные механизмы [5]. Метаболиты микробиоты кишечника могут также влиять на аллергические заболевания путем взаимодействия с клетками костного мозга [6]. Наиболее известными метаболитами КМБ являются КЦЖК, которые выполняют многие важные функции: от регуляции ионной абсорбции и моторики кишечника до модулирования иммунного ответа [7]. КЦЖК осуществляют эти широкие функции посредством активирования нескольких G-протеинов, спаренных с поверхностными клеточными рецепторами, такими как GPR 43, и экспрессированных на гранулоцитах и некоторых миелоидных клетках, и GPR 109a (рецептор для ниацина и C4) – экспрессированных на эпителиальных клетках кишечника, адипоцитах, макрофагах и дендритических клетках. КЦЖК супрессируют ядерный фактор κ B и продукцию воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и фактор некроза опухоли-1 (ФНОЛ). Они повышают также генерацию Th1, Th17, IL-10 и в то же время снижают пролиферацию Т-клеток и В-клеток у мышей. Бутират, вид КЦЖК, повышает апоптоз Т-клеток и снижает их аккумуляцию в воспаленной слизистой толстой кишки посредством сверхрегуляции Fas. Ретиноидная кислота, метаболит пищевого витамина А, может способствовать индуцированию генерации Treg и ингибирует Th17 и тип 1 регуляторные Т-подобные клеточные ответы. Полисахарид А, углевод, продуцируемый *Bacteroides fragilis*, довольно эффективно улучшает течение колитов, вызванных Т-клетками [6]. Приведенные выше данные подтверждают роль микробиоты в нормальном гемопоэзе и дают основание предполагать, что изменения в микробиоте, как и в содержании определенных видов микроорганизмов, могут способствовать развитию гематологических заболеваний. В настоящее время принято считать, что в некоторых случаях гематологические заболевания запускаются патогенами; в других – нарушения гомеостаза в микробиоте могут модулировать клинические исходы у больных с гематологическими заболеваниями.

Патогенетические механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие анемии

Многие анемии, в том числе, такие как апластическая анемия и анемия хронического заболевания (АХЗ), связаны с инфекциями и воспалительными процессами, что свидетельствует о связи между красной кровью и микробиотой. Апластическая анемия, характеризующаяся панцитопенией и аплазией костного мозга, может развиваться после гепатитов А, В, С, Е и G, она связана также с парвовирусом В19, герпес-вирусами CMV (цитомегаловирус) и EBV (вирус Эпштейна – Барра) [8]. При АХЗ воспалительные цитокины индуцируют экспрессию гепсидина и изменяют гомеостаз железа. Кроме того, экспрессия гепсидина индуцируется также при заражении различными видами бактерий. Полагают, что при АХЗ существует непосредственная связь между кишечной микробиотой и гепсидином, что может иметь потенциальное клиническое значение [9]. Гомеостаз железа, являющийся решающим фактором в метаболизме красных клеток крови, также является важным в регуляции бактериальных инфекций. Обменные нарушения, связанные с избытком железа, такие как гемохроматоз и хронический гемолиз, делают пациентов чувствительными к определенным бактериальным инфекциям. Хотя имеющиеся на сегодняшний день исследования свидетельствуют о роли железа в гомеостазе кишечной микробиоты, необходимы дополнительные исследования, чтобы более полно осветить эту взаимосвязь.

Патогенетические механизмы влияния кишечной микрофлоры на развитие тромбоцитопении и реактивных тромбоцитозов

Тромбоциты уникально чувствительны к присутствию микробных организмов и, как правило, все инфекции ассоциированы с развитием тромбоцитопении. Например, имеются строгие доказательства связи между инфекцией *H. pylori* и идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), где тромбоциты могут быть активированы антителами *H. pylori*, Fc γ IIa или через взаимодействие между фактором Виллебранда и гликопротеином IIb тромбоцитов. Другие инфекции, которые связаны с тромбоцитопенией, включают цитомегаловирус (CMV) и вирус Варицелла – Зостера (возбудитель ветряной оспы и опоясывающего лишая). CMV может заражать мегакариоциты и, таким образом, способствовать развитию ИТП-подобного синдрома, который наблюдается у иммунодефицитных индивидов. CMV может также вызвать тяжелую врожденную тромбоцитопению и замедлять восстановление тромбоцитов после трансплантации костного мозга. Кроме этого, инфицированные

НСV-пациенты имели более высокую частоту ИТП, чем ожидалось, однако патофизиология данного явления мало понятна. Реактивный тромбоцитоз является обычно ассоциированным состоянием при системных инфекциях. Любой воспалительный процесс, в том числе бактериальная инфекция или сепсис, повышающий уровень сывороточных интерлейкинов (особенно IL-6), может увеличивать число циркулирующих тромбоцитов [7,10]. Однако важно отличать такие неопасные состояния от злокачественной тромбоцитемии.

Роль микробиоты и эффективность терапии гематологических заболеваний

Как уже отмечалось выше, желудочно-кишечная микробиота влияет на нормальный гемопоэз, следовательно, она может быть вовлечена и в патогенез болезни. Это означает, что микробиота может влиять на эффективность проводимой терапии – химиотерапию, иммунотерапию и трансплантацию костного мозга. И, действительно, имеются сообщения, в которых микробиота модифицировала ответ на химиотерапию и иммунотерапию, т. е. нарушенный состав микробиоты снижал эффективность лечения – тормозил регрессию опухоли, что свидетельствует о важности интактной микробиоты для оптимального ответа на эти виды терапии [10]. Кроме того показано, что желудочно-кишечный дисбиоз (снижение микробного разнообразия) является независимым предиктором смертности у алло-ТКМ (аллогенная трансплантация костного мозга) реципиентов [11], а также главным фактором развития болезни “трансплантат против хозяина” [12]. В последнем случае у больных отсутствовали клетки Панета, которые локализуются внутри крипт слизистой кишечника и секретируют антимикробные молекулы – пептиды и α -дефензины (активны против многих грамотрицательных и грампозитивных бактерий, грибов и вирусов). Отсутствие клеток Панета ведет к снижению экспрессии α -дефензинов, что способствует экспансии несимбионтных бактерий и снижению микробного разнообразия [11,12].

Методы модификации микробиоты:

1. Функциональное питание.

Продукты питания являются питательной средой для бактерий и, соответственно, способствует размножению тех или иных их видов в зависимости от наших пищевых предпочтений. Так, избыточное белковое питание способствует росту гнилостной, а углеводное – бродильной микрофлоры.

Известно, что структура микробного сообщества может круто меняться в ответ на длительные изменения в приеме пищи. Однако исследования показали, что и кратковременное потребление диеты, состоящей исключительно либо из растительных, либо из животных продуктов, может изменять

структуру микробного сообщества [13].

Под «функциональным питанием» понимают введение в рацион пищевых продуктов, оказывающих благотворное воздействие на те или иные метаболические процессы в организме и приводящих к улучшению состояния здоровья. Такие продукты содержат пре- или пробиотические факторы (инулин, олигосахара, бифидо-, лактобактерии и т. д.) и реализуют свои эффекты посредством воздействия на кишечную микрофлору. Одним из перспективных направлений в будущем предполагают разработку индивидуальных рационов питания для профилактики или лечения тех или иных заболеваний, основанных на «генетическом паспорте» микробиоты конкретного человека. Во многих развитых странах производство и массовое использование продуктов функционального питания для сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни стали государственной политикой в области здравоохранения и пищевой индустрии. Бифидогенные факторы на основе олигосахаридов, например, используются в Японии в качестве пищевой добавки в составе более 500 различных продуктов питания. Рациональное комбинированное применение продуктов функционального питания с традиционными лекарственными средствами, по мнению многих ученых, в значительной степени и будет определять здоровье человека в XXI в.

2. Назначение про- и пребиотиков.

Пробиотики – живые микроорганизмы, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Они активизируют рост облигатной микрофлоры в результате продукции рост-стимулирующих факторов, стимулируют иммунную систему макроорганизма. В состав пробиотиков входит анаэробная (бифидобактерии, энтерококки) и аэробная флора (лактобактерии) или их комбинация [16].

Пребиотики – препараты, способствующие росту собственной микрофлоры.

3. Деконтаминация кишечника – удаление условно-патогенной флоры.

В терапии СИБР деконтаминации кишечника отводится одно из ведущих мест. Для подавления избыточной флоры используют антибиотики, кишечные антисептики, некоторые пробиотики. Выбор препарата будет зависеть от уровня нарушений кишечной микрофлоры, преобладания того или иного вида микроорганизмов.

4. Перенос фекальной микробиоты

Методика представляет собой введение фекальной суспензии, полученной от здорового донора, в ЖКТ больного индивида. Перенос фекальной микробиоты может быть выполнен через введение фекальной субстанции или его очищенного бактериального продукта через носогастральную трубку, колоноскопию или посредством капсулированной

терапии. Перенос фекальной микробиоты способствует изменению бактериального состава кишечника. Он был успешно использован при лечении рецидивирующей болезни, связанной с *Clostridium difficile* [14]. Хотя перенос фекальной микробиоты получил развитие в специальных клинических центрах и показал себя в качестве безопасного и эффективного метода, его применение все еще не используется широко у пациентов с гематологическими заболеваниями. Имеется лишь два сообщения об успешном переносе фекальной микробиоты у посталло-ТКМ пациентов [14, 15].

С учетом многогранности патогенетических механизмов развития гематологических заболеваний у пациентов с нарушениями кишечной микрофлоры применение комплексных препаратов и схем терапии, направленных на коррекцию основных звеньев патогенеза, представляется крайне перспективным и, несомненно, достойным дальнейшего изучения.

Литература

1. Ramezani A., Raj D.S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. V. 25. P. 657–670.
2. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature.* 2011. V. 472 (7341). P. 57–63.
3. Sekirov I., Russel S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut Microbiota in Health and Disease // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. P. 859–904.
4. Balmer M.L., Schurch C.M., Saito Y. et al. Microbiota derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88 / TICAM signaling // *J. Immunol.* 2014. V. 193 (10). P. 5273–5283.
5. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K. et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota // *Nature.* 2013. V. 500 (7461). P. 232–236.
6. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* 2014. V. 20 (2). P. 159–166.
7. Kim C.H., Park J., Kim M. Gut microbiota-derived short-chain Fatty acids, T cells, and inflammation // *Immune Netw.* 2014. V. 14 (6). P. 277–288.
8. Rauff B., Idrees M., Shah S.A. et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review // *Virol. J.* 2011. V. 8. P. 87.
9. Iida N., Dzutsev A., Stewart C.A. et al. Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment // *Science.* 2013. V. 342 (6161). P. 967–970.
10. Viaud S., Saccheri F., Mignot G. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide // *Science.* 2013. V. 342 (6161). P. 971–976.
11. Taur Y., Jeng R.R., Perales M.A. et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* 2014. V. 124 (7). P. 1174–1182.
12. Holler E., Butzhammer P., Schmid K. et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease // *Biol. Blood Bone Marrow Transplant.* 2014. V. 20 (5). P. 640–645.
13. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. V. 505 (7484). P. 559–563.
14. de Castro C.G., Ganc A.J., Ganc R.L. et al. Fecal microbiota transplant after hematopoietic SCT: report of a successful case // *Bone Marrow Transplant.* 2015. V. 50 (1). P. 145.
15. Neemann K., Eichele D.D., Smith P.W. et al. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient // *Transpl. Infect. Dis.* 2012. V. 14 (6). P. E161–E165.
16. Стилиди Е.П., Клярская И.А., Григоренко Е.П. и др. Перспективы применения пробиотиков в клинической гастроэнтерологии // *Крымский терапевтический журнал.* 2015. № 2 (25). С. 10–17.

Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Основные позиции рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов 2016 г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова

Diagnosis and treatment of heart failure. The main items of the recommendations of the European Association of Cardiology 2016

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, N.V. Zhukova

Кафедра терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: сердечная недостаточность, диагностика, лечение, сердечно – сосудистый риск.

Резюме

Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Основные позиции рекомендаций Европейской ассоциации кардиологов 2016 г.

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова

В Российской Федерации за последние годы распространенность хронической сердечной недостаточности по данным эпидемиологических исследований значительно возросла, увеличилось количество пациентов с СН III-IV ФК. Ведущей причиной формирования сердечной недостаточности в настоящее время стала артериальная гипертензия, что обуславливает рост числа пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Многочисленные клинические исследования доказали возможность предупреждения развития сердечной недостаточности и улучшения выживаемости при использовании комбинированной нейрогуморальной блокады.

На европейском конгрессе кардиологов в 2016 г. принята новая версия рекомендаций Европейской Ассоциации Кардиологов по диагностике и лечению СН, в которой суммированы последние данные доказательной медицины по проблеме СН. Принципиальные изменения рекомендаций 2016 г. коснулись изменения классификации с появлением нового термина «Heart Failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF», изменения алгоритма диагностики, применения нового комбинированного препарата – ингибитора рецепторов Ангиотензина II и ингибитора неприлизина,

Крючкова Ольга Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Лутай Юлия Александровна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Турна Эльвира Юсуфовна, ассистент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Жукова Наталья Валериевна, доцент, кандидат медицинских наук Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) E-mail: Corpulmo@yandex.ru

изменения показаний к кардиосинхронизирующей терапии.

От 10 до 20% пациентов всей популяции СН имеют умеренно сниженную ФВ ЛЖ – 40-49%. Эта категория пациентов, являющаяся своеобразной «серой зоной», значительно отличается как от больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, так и от больных с проявлениями ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. Выделение ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в отдельную группу должно явиться стимулом к активному изучению этой проблемы. Разработка эффективных методов лечения пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ является ключевым направлением дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, диагностика, лечение, сердечно-сосудистый риск.

Abstract

Diagnosis and treatment of heart failure. The main items of the recommendations of the European Association of Cardiology 2016

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.Y. Turna, N.V. Zhukova

Summary

In the Russian Federation in recent years, the prevalence of chronic heart failure, according to epidemiological studies has increased significantly, increased the number of patients with heart failure NYHA classes III-IV. Currently hypertension has become a leading cause of formation of heart failure, which leads to increase in the number of patients with heart failure with preserved ejection fraction of the left ventricle. Numerous clinical studies have shown the ability to prevent the development of heart failure and improve survival using the combined neurohormonal blockade.

At the European Congress of Cardiology in 2016, adopted a new version of the recommendations of the European Association of Cardiology for the diagnosis and treatment of heart failure, which summarizes the latest data on evidence-based medicine HF problem. The principal changes in 2016 touched on the recommendations of the classification changes with the advent of the new term «Heart Failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF», changes in diagnostic algorithm, the use of the new combined preparation – Angiotensin II receptor inhibitor and an inhibitor of neprilysin, changes of indications for cardiac resynchronization therapy.

From 10 to 20% of the total population of patients with HF have moderate decreased ejection fraction – 40-49%. This category of patients, which is a kind of «gray zone» is significantly different from both CHF patients with reduced left ventricular ejection fraction, as well as from patients with heart failure symptoms and preserved LVEF. Isolation of CHF with moderately reduced LVEF into a separate group should be the incentive to actively study this problem. The development of effective treatments for patients with moderately reduced and preserved LVEF is a key focus for further research.

Keywords: heart failure, diagnosis, treatment, cardiovascular risk.

В Российской Федерации за последние годы распространность хронической сердечной недостаточности (ХСН) по данным эпидемиологических исследований ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН значительно возросла. Так, в 1998 она составляла 4,9%, а к 2014 г увеличилась до 10,2%. Увеличилось количество пациентов с ХСН III-IV ФК: от 1,2% (1998 г.) до 4,1% в 2014 г. Существенно изменилась структура нозологических причин сердечной недостаточности (СН). Ведущей причиной формирования СН в настоящее время стала артериальная гипертензия, что обуславливает рост числа пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Развитие и прогрессирование СН у пациентов с различными структурными изменениями сердца значительно ухудшает сердечно – сосудистый прогноз [1, 2].

Многочисленные клинические исследования доказали возможность предупреждения развития СН

и улучшения выживания при использовании целого ряда групп лекарственных препаратов, подавляющих нейрогуморальные системы прогрессирования СН [3, 4]. На европейском конгрессе кардиологов в 2016 г. принята новая версия рекомендаций Европейской Ассоциации Кардиологов (ESC), в которой суммированы последние данные доказательной медицины по проблеме СН. Принципиальные изменения рекомендаций ESC 2016 г. коснулись изменения классификации с появлением нового термина «Heart Failure with mid-range ejection fraction – HFmrEF», изменения алгоритма диагностики, применения нового комбинированного препарата – ингибитора рецепторов Ангиотензина II и ингибитора неприлизина, изменения показаний к кардиосинхронизирующей терапии [5].

По определению европейских экспертов, СН – это клинический синдром, характеризующийся рядом типичных симптомов (одышка, отеки голеней, повышенная утомляемость), которые могут сопрово-

ждаться объективными признаками (повышенное давление в яремной вене, влажные хрипы в легких и др.), вследствие структурных и/или функциональных изменений сердца, что приводит к снижению работы сердца, уменьшению сердечного выброса и повышению внутрисердечного давления в покое и при нагрузке.

Новая классификация предусматривает деление пациентов, в зависимости от показателей ФВ ЛЖ (табл. 1).

Данные международных исследований показали, что 10-20% пациентов всей популяции ХСН имеют умеренно сниженную (промежуточную) ФВ ЛЖ – 40-49%. Эта категория пациентов, являющаяся своеобразной «серой зоной», значительно отличается как от больных СН со сниженной ФВ ЛЖ, так и от больных с проявлениями ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ. Все три варианта СН имеют свой уникальный гемодинамический, эхокардиографический и клинический профиль, и все варианты ХСН характеризуются сопоставимым неблагоприятным прогнозом [5, 6]. При этом, возможности лечения с доказанным благоприятным влиянием на прогноз сегодня известны только в отношении СН со сниженной ФВ ЛЖ. Методов лечения, позволяющих добиваться улучшения выживаемости остальных категорий больных ХСН, в настоящее время нет. Отмечается, что выделение HFmrEF или СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ в отдельную группу должно явиться стимулом к активному изучению этой проблемы. Разработка эффективных методов лечения пациентов с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ является ключевым направлением дальнейших исследований.

При обсуждении алгоритма диагностики СН, решающим для постановки диагноза является верификация заболевания сердца. Отмечается, что разнообразные заболевания миокарда могут приводить к систолической или диастолической дисфункции желудочков. Клапанная патология, заболевания эндокарда, перикарда, нарушения ритма сердца и проводимости так же могут явиться причиной формирования СН. Уточнение причины СН является принципиальным так же для определения направлений лечения.

Типичными симптомами СН являются одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, утом-

ляемость, сниженная переносимость физической нагрузки и увеличение времени для восстановления после физической нагрузки, отеки лодыжек. Менее типичными симптомами СН названы ночной кашель, свистящее дыхание, ощущение раздувания, депрессия, потеря аппетита, обмороки, головокружение, сердцебиение. Впервые используется в рекомендациях, описанный недавно новый симптом, который определяется термином Bendarpea – появление одышки при наклоне вперед [7].

Специфичными признаками СН являются повышение давления в яремных венах, гепато-югулярный рефлюкс, ритм галопа, смещение верхушечного толчка влево. Менее специфичными названы такие признаки СН, как увеличение веса более 2 кг в неделю, потеря веса, кахексия, шумы сердца, хрипы в легких, притуплении в нижних отделах легких, тахикардия, тахипноэ, дыхание Чейн-Стокса, увеличение печени, периферические отеки, асцит, олигурия, похолодание конечностей, ослабление напряжения пульса.

Повышение уровня натрийуретических пептидов (НУП) является важным тестом не столько для подтверждения, сколько для исключения СН, особенно при сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ [8, 9]. Границами НУП для подтверждения диагноза СН являются: NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, BNP ≥ 35 pg/ml. Диагностика СН с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ базируется на определении НУП, в сочетании с одним из дополнительных эхокардиографических критериев. К этим критериям отнесены гипертрофия миокарда левого желудочка, увеличение объема левого предсердия или наличие диастолической дисфункции.

Лечение пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, как и в рекомендациях ESC 2012 г. рекомендуется проводить пошагово (рис. 1.)

Всем таким пациентам рекомендуется назначить и титровать до максимально переносимых доз комбинацию ИАПФ и β -адреноблокатора. Оба этих класса нейрогуморальных антагонистов способны улучшить выживаемость пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и рекомендованы в комбинации для лечения всех таких пациентов, при условии, хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний. Если на фоне такой терапии симптомы СН сохраняются, а так же у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ – рекомендуется

Табл. 1

Определение сердечной недостаточности при сохранной (HFpEF), умеренно сниженной (HFmrEF) и сниженной фракции выброса (HFrEF)

HF rEF СН со сниженной ФВ ЛЖ	HF mrEF СН с промежуточной ФВ ЛЖ	HF pEF СН с сохраненной ФВ ЛЖ
Симптомы ± Признаки	Симптомы ± Признаки	Симптомы ± Признаки
ФВ ЛЖ $< 40\%$	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$
	1. Повышение уровня НУП 2. Хотя бы один дополнительный критерий: а. структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или увеличение ЛП) б. диастолическая дисфункция	1. Повышение уровня НУП 2. Хотя бы один дополнительный критерий: а. структурное заболевание сердца (ГЛЖ и/или увеличение ЛП) б. диастолическая дисфункция

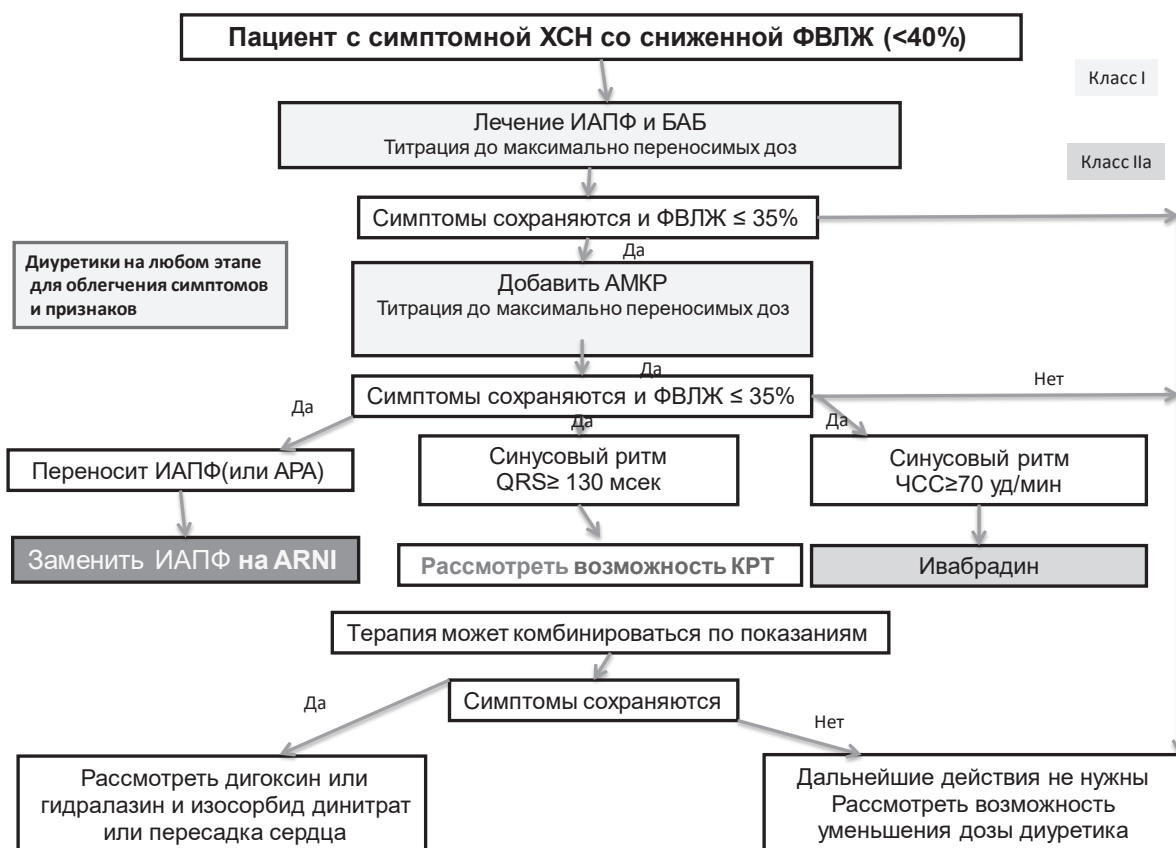


Рис. 1. Алгоритм лечения пациента с ХСН со сниженной ФВЛЖ

добавить антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и титровать его до максимально переносимых доз. АМКР позволяют усилить нейрогуморальную блокаду патогенетических механизмов СН и так же являются классом лекарственных препаратов, доказавших положительное влияние на прогноз при их использовании у данной категории пациентов. Пациентам с признаками задержки жидкости на любом этапе должны быть добавлены диуретики для облегчения симптомов и признаков ХСН. Эти препараты значительно уменьшают проявления СН, хотя их эффект на заболеваемость и смертность в клинических рандомизированных исследованиях не изучался.

Если комбинированная терапия ИАПФ, β -адреноблокатором и АМКР на позволяет устранить симптомы СН и ФВЛЖ $\leq 35\%$, впервые рекомендовано заменить ИАПФ на новый комбинированный препарат сакубитрил/вальсартан (ARNI), который является первым в классе блокаторов рецепторов Ангиотензина II (тип 1) и ингибитора неприлизина. Это соединение показало превосходство над ИАПФ (эналаприл) в снижении риска смерти или госпитализации в клиническом исследовании PARADIGM-HF [10, 11]. Кроме этого, пациентам с синусовым ритмом и продолжительностью интервала QRS ≥ 130 мсек. рекомендуется рассмотреть проведение кардиосинхронизирующей терапии. Пациентам с синусовым ритмом и частотой сердечных сокращений ≥ 70 уд/мин рекомендуется к лечению добавить ивабрадин. И только на следующем этапе, если

симптомы по-прежнему сохраняются, может быть использован дигоксин или комбинация гидралазина и изосорбида динитрата.

Отдельное внимание в европейских рекомендациях по диагностике и лечению СН 2016 уделено особенностям лечения стенокардии у больных ХСН со сниженной ФВЛЖ. В качестве антиишемических агентов первого ряда должны быть использованы в максимально переносимой дозе β -адреноблокаторы, как препараты, ассоциирующиеся со снижением риска госпитализации и внезапной смерти при СН. При неэффективности или непереносимости β -адреноблокаторов, для достижения антиишемического эффекта, рекомендуется применять ивабрадин, который в исследовании SHIFT показал достоверное снижение комбинированного риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации, обусловленной СН [12]. При недостаточном эффекте, к этим препаратам могут быть добавлены пролонгированные нитраты, триметазидин или амлодипин. В рекомендациях отмечается, что пролонгированные нитраты обладают выраженным антиангинальным действием, но их влияние на прогноз СН не изучено. Триметазидин и амлодипин могут быть рекомендованы для лечения стенокардии, как препараты, доказавшие свою безопасность при СН.

В новой версии европейских рекомендаций подробно обсуждается безопасность сопутствующей лекарственной терапии у пациентов с ХСН. Препаратами, которые могут отрицательно повлиять на

течение СН являются: верапамил, дилтиазем, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, глитазоны. Не рекомендовано добавление блокаторов рецепторов Ангиотензина II к терапии ИАПФ/АМКР. У данной категории пациентов не рекомендован прием пероральных антикоагулянтов (в случае отсутствия ФП или тромбозов вен), статинов и аспирина (в случае отсутствия атеросклеротических поражений и ИБС), а также ингибитора ренина.

У больных с сочетанием ХСН и сахарного диабета перспективным направлением является использование представителя нового класса сахароснижающих препаратов – эмпаглифлозина. Он является ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), механизм действия обусловлен подавлением реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах. В настоящее время это единственный сахароснижающий препарат, который доказал в исследовании EMPA REG OUTCOME снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В анализе этого исследования по ХСН так же было подтверждено снижение комбинированного риска госпитализаций по поводу СН и риска смерти от СН на 39% и количество всех случаев госпитализации (все причины) на 11% [13, 14, 15].

Литература

1. Беленков Ю. Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., и др. Этиологические причины формирования ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011; 12, 6: 333-8).
2. Фомин П.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8:7-13.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs 104.
4. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).-Сердечная недостаточность.- 2013.- №7.- С.379-472.
5. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, 37(27), 2129-2200m. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Lam CSP, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with midrange ejection fraction (40–50%). Eur J Heart Fail 2014;16:1049–1055.
7. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, Patel PC, Mammen PPA, Markham DW, Levine BD, Drazner MH. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24–31.
8. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ 2015;350:h910.
9. Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J 2014;35:419–425.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai A.S. et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N. Engl. J. Med. –2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.
11. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2015;35:823–837.
12. Svedberg K, Komajda M, Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. Lancet. 2010; 376 (9744):847–9.
13. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016 Jan

26. [Epub ahead of print].

14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., EMPA REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
15. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Zuihof NP, Liem AH, Hoes AW. Efficiently screening heart failure in patients with type 2 diabetes. Eur J Heart Fail 2015;17:187–195.

Механизмы возникновения и новые методы лечения ожирения на молекулярном уровне. Вакцины против ожирения.

И.Л. Кляритская¹, Д. Шахбазиди², Г. Шахбазиди¹, Е.В. Максимова¹, Е.И. Стилиди¹.

Mechanisms of development and new treatment methods of obesity on a molecular level. Vaccine against obesity.

I.L. Kliaritskaia¹, D. Shakhbazidi², G. Shakhbazidi¹, E.V. Maksimova¹, E.I. Stilidi¹.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», ²ФГБОУ.В.О. «Ростовский государственный медицинский университет»

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, метаболизм, гомеостаз, аппетит, инсулин, инсулинорезистентность, лептин, лептинорезистентность, грелин, нейропептид Y, агутиподобный белок, α -меланоцитостимулирующий гормон, проопиомеланокортин, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, вакцина против ожирения

Резюме

Цель обзора. Представить современные представления о механизмах возникновения и новых методах лечения ожирения на молекулярном уровне, а также рассмотреть новые вакцины против ожирения.

Основные положения. В настоящее время мировой медицинской наукой уделяется большое внимание проблеме лечения ожирения. Ожирение ставит под угрозу жизни миллионов людей во всем мире, так как является одним из важнейших факторов риска развития сопутствующих болезней сердца, мозговых инсультов, сахарного диабета, патологии суставов и депрессии.

В данной статье дан обзор современных данных относительно роли гормонов лептина и грелина в регуляции энергетического обмена и развитии ожирения посредством воздействия на продуцирование нейропептида Y, агутиподобного белка и прочих нейромедиаторов.

Также в статье освещается опыт зарубежных учёных в создании вакцин от ожирения на основе

¹Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

²Шахбазиди Димитриос, интерн кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет». Контактная информация: d.n.shakhbazidi@doctor.com, 344048, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

¹Шахбазиди Георгия, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

¹Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

¹Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleandreeva1@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

иммуноконъюгатов гормона грелина.

Заключение. Полученные в настоящее время предварительные экспериментальные результаты могут в перспективе стать основой для разработки нового направления лечения ожирения – создания вакцины, обладающей эффектом снижения эндогенно продуцируемого грелина.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, метаболизм, гомеостаз, аппетит, инсулин, инсулинорезистентность, лептин, лептинорезистентность, грелин, нейропептид Y, агутиподобный белок, α -меланоцитостимулирующий гормон, проопиомеланокортин, кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт, вакцина против ожирения.

Abstract

Aim of review. To present up-to-date data on mechanisms of development and new treatment methods of obesity on a molecular level, and also new vaccine against obesity.

Currently, the world medical science pays great attention to the problem of obesity. The increase in the number of people who are overweight is becoming more and more global.

For example: The prevalence of obesity in urban preschoolers in China rose almost 8-fold.

Obesity endangers the lives of millions of people worldwide, through comorbidities such as heart disease, cancers, type 2 diabetes, stroke, arthritis, and major depression. New approaches to control body weight remain a high priority.

In the pathogenesis of obesity a great role is assigned to humoral regulation. The article contains the overview of recent data regarding the role of hormones leptin and ghrelin in the regulation of energy metabolism and the development of obesity.

Leptin is a hormone made by adipose cells that helps to regulate energy balance by inhibiting hunger. Leptin receptor activation inhibits neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide, and activates α -melanocyte-stimulating hormone. Due to this, leptin promotes weight loss. However, despite the fact that leptin reduces appetite, in obese people its concentration in the peripheral blood is significantly increased. This is due to the development of leptin resistance, which is currently poorly understood.

Leptin is opposed by the actions of the hormone ghrelin, the "hunger hormone". Ghrelin conversely promotes weight gain and adiposity through its metabolic actions (e.g. such as the stimulation of NPY-neurons etc.), decreasing both energy expenditure and fat catabolism. Circulating ghrelin levels are persistently increased during weight loss and suppressed in obese humans. Ghrelin is orexigenic when administered to humans with a likely central site of action.

The analysis of the presented researches results expands the mental horizons of practical doctors and provides the basis for further researches in this direction.

The article also presents a modern view on the methods of treatment for obesity. In particular, it describes the experience of scientists from the "Scripps" Research Institute in the creation of a vaccine against obesity.

Conclusion. Obtained preliminary experimental results can become the basis for the development of new direction of treatment for obesity – a vaccine that has the effect of reducing endogenously produced ghrelin.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, metabolism, homeostasis, appetite, insulin, insulin resistance, leptin, leptin resistance, ghrelin, neuropeptide Y, agouti-related protein, α -melanocyte-stimulating hormone, proopiomelanocortin, cocaine-amphetamine-regulated transcript, vaccine against obesity.

По данным ВОЗ, ожирение крайне распространено в последнее время, и приобрело характер эпидемии (заболеваемость более чем удвоилась по сравнению с 1980 г.) [1].

В настоящее время ожирение рассматривается как одна из глобальных медико-социальных проблем, что обусловлено, с одной стороны, растущей распространенностью данного состояния, а с другой – тесной взаимосвязью с вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Приблизительно, 1 миллиард человек во всем мире имеет избыточную массу тела или страдает ожирением (индекс массы тела = 25-29.9 или ≥ 30 кг/м², соответственно), с непропорционально более высокой заболеваемостью в экономически

развитых странах [2].

Например, в Соединенных Штатах, Национальная Программа Проверки Здоровья и Питания (NHANES) выявила, что в 2003-2004 около 66% всех американцев от 20 лет и старше имеет избыточную массу тела или страдали ожирением. Почти четверо из каждых пяти взрослых мужчин в возрасте 40-59 были также отнесены в эту группу. Даже дети и подростки в возрасте 6-11 и 12-19 лет, в 19% и 17%, соответственно, имели избыточную массу тела [3]. В России, по данным Минздравсоцразвития, свыше 60% взрослого населения страдают от избыточного веса, около 26% имеют клинические признаки ожирения [4].

Увеличение числа людей, имеющих избыточную

массу тела или страдающих ожирением, затрагивает все возрастные группы, оба пола, все расовые и этнические группы [3], и становится все более и более глобальным [5, 6]. За прошедшие два десятилетия распространенность ожирения среди подростков возросла в три раза, а в Китае частота случаев ожирения среди городских дошкольников менее чем за десять лет увеличилась почти в восемь раз [7, 8].

Ожирение ставит под угрозу жизни миллионов людей во всем мире, так как является одним из важнейших факторов риска развития сопутствующих болезней сердца, мозговых инсультов, сахарного диабета, патологии суставов и депрессии. Так, в 2000 году более 110 000 смертельных случаев в Соединенных Штатах Америки были связаны с ожирением [9], в связи с чем экономическая стоимость диагностики и лечения проблем, обусловленных ожирением, в США оценивается в 117 миллиардов долларов [10].

Доступное на данный момент консервативное лечение ожирения, включающее несколько групп лекарственных препаратов, является паллиативным и эффективно исключительно во время его проведения. После прекращения лечения набор веса является неизбежным. Для того чтобы средства против ожирения были эффективными, они должны оказывать влияние на энергетическое потребление, поглощение, расходование или депонирование питательных веществ.

Существенным недостатком существующих на данный момент препаратов для лечения ожирения является высокая частота неблагоприятных побочных эффектов. При их использовании у больных могут наблюдаться бессонница, астения, фекальная несдержанность, артериальная гипертензия, тахикардия, клапанные сердечные расстройства. Все медикаментозные препараты для лечения ожирения, за исключением орлистата, небезопасны и могут увеличивать уровень смертности у пациентов с органической патологией сердца, прежде всего у больных, уже перенесших инфаркт миокарда или/и имеющих сердечную недостаточность. Вследствие этого, некоторые препараты были запрещены управлением по контролю над продуктами и лекарствами. Например, Дезоксифедрин, который был первым препаратом, одобренным для похудения, и, совсем недавно изобретенные d-Фенфлурамин и алкалоиды эфедрина более не используются [11, 12]. В связи с этим, поиск новых подходов к контролю массы тела является задачей первостепенной важности и требует системного подхода.

Долгое время считалось, что гиперинсулинемия способствует накоплению абдоминального жира, и что именно она является пусковым фактором метаболического синдрома. Учёные исходили из того, что абдоминальное ожирение является следствием снижения активности липолитических процессов. Гормоночувствительная липаза – основной фермент, контролирующий скорость липолиза в жировой

ткани. Ее активизация происходит под влиянием катехоламинов посредством циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)–зависимого фосфорилирования, тогда как инсулин, повышая гидролиз цАМФ, ингибирует липолиз и повышает липогенез.

В настоящее время механизм инсулинорезистентности по-прежнему недостаточно хорошо изучен. Однако на сегодняшний день существуют достаточно убедительные доказательства того, что ожирение не вызывается инсулинорезистентностью [13].

Исследования резких изменений веса показали, что его экспериментальный набор приводит к повышению концентрации сывороточного инсулина, а потеря веса – к её падению. Более того, уменьшение инсулинорезистентности в ответ на потерю веса было непосредственно продемонстрировано при использовании техники эугликемического гиперинсулинемического клампирования. Метод основан на внутривенном введении константных доз инсулина. Уровень гликемии регулируется при помощи экзогенного введения 20% глюкозы с контролем сахара в крови через каждые 5-7 минут. В течение 1-2 часов достигается равновесие поступления и потребления экзогенной глюкозы. При этом считается, что собственная печеночная продукция глюкозы полностью подавляется, однако для получения достоверных данных с целью проведения теста принято использовать меченую глюкозу. Данный метод позволяет оценить величину и скорость утилизации глюкозы мышцами по формуле: $M = Ginf + HGO - Ugl$, где $Ginf$ – количество вводимой глюкозы HGO – печеночный выход глюкозы Ugl – потеря глюкозы с мочой. Выдвигаются предположения, что инсулинорезистентность развивается как защита от непрерывного, несдержанного набора веса. При этом чувствительность тканей к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеальной массы тела на 35-40%.

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет висцеральная жировая ткань [14]. Данные многочисленных исследований согласуются с гипотезой, что первичным нарушением у обследованных пациентов является увеличение массы тела, которое приводит к нарастанию концентрации инсулина в крови. Последнее является свидетельством инсулинорезистентности [15].

Что же является спусковым механизмом развития ожирения?

В патогенезе развития ожирения в настоящее время отводится большая роль состоянию гуморальной регуляции. Адипоциты абдоминальной жировой ткани гормонально активны и вырабатывают ряд биологических веществ, регулирующих пищевое поведение человека и многие метаболические процессы. В 1994 году был открыт белок лептин, как продукт *ob*-гена. Он состоит из 167 аминокислот, имеет общую молекулярную массу 16 КДа и относится к цитокинам [16]. Лептин секретируется

адипоцитами в зависимости от потребностей организма и действует как гормон, контролирующий массу жировой ткани [17]. Кроме того, источниками его синтеза являются плацента, эпителий грудных желез, скелетная мускулатура и слизистая желудка [18,19].

Размер адипоцита является важной детерминантой синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо большее количество гормона, чем мелкие адипоциты. Уровень лептина в крови коррелирует с запасами жировых депо. У человека концентрация гормона повышается через несколько дней после периода перекармливания, снижение же показателей у животных и человека наблюдается в течение нескольких часов после начала голодания [20].

После однократного введения экзогенного лептина у экспериментальных животных через 8-10 часов урежается частота эпизодов приема пищи, при повторных инъекциях постепенно уменьшается содержание жира в организме и масса тела [21]. Причем следует отметить тот факт, что на фоне введения лептина, у млекопитающих снижается только масса жировой ткани, чего нельзя сказать о классическом голодании, при котором также снижается масса и других тканей [22]. *Также проведение многочисленных исследований выявило тот факт, что при введении лептина мышам, у них повышается энергетический обмен и увеличивается двигательная активность* [23, 24, 25].

Рецепторы к самой активной изоформе лептина (Ob-Rb) локализованы в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядрах гипоталамуса, а также в латеральной гипоталамической зоне. Именно эти области гипоталамуса в наибольшей мере ответственны за регуляцию пищевого поведения и энергетический баланс [26]. В дугообразных ядрах гипоталамуса лептин ингибирует активность нейронов, содержащих нейрпептид Y (НПУ) и агути-подобный белок [27].

НПУ является одним из наиболее мощных орексигенных факторов. Центральное (внутрижелудочковое) введение НПУ вызывает у грызунов резкое возрастание аппетита, постоянное введение в паравентрикулярные ядра приводит к хронической гиперфагии и прибавке в весе. В отличие от выраженного, но сравнительно непродолжительного действия НПУ, центральное введение агути-подобного белка приводит к гиперфагии, сохраняющейся в течение недели [28]. Агути-подобный белок повышает аппетит, ингибируя анорексигенные влияния α -меланоцитостимулирующего гормона.

Также лептин стимулирует в дугообразных ядрах гипоталамуса активность нейронов, содержащих проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Анорексигенное действие ПОМК во многом обусловлено продукцией вышеупомянутого α -меланоцитостимулирующего гормона [29]. Механизм действия КАРТ на данный момент остается малоизученным. Известно, что внутрижелудочно-

вые инъекции антисыворотки к КАРТ сопровождаются повышением аппетита.

Однако, несмотря на то, что лептин снижает аппетит, у людей, страдающих ожирением, его концентрация в периферической крови значительно повышена [30]. Обусловлено это развитием у больных ожирением лептинорезистентности. Эти люди резистентны к действию лептина почти так же, как и больные сахарным диабетом 2 типа резистентны к эффектам инсулина. Развитие лептинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом связывают с возможным нарушением переноса гормона транспортными белками или растворимыми рецепторами лептина через гематоэнцефалический барьер, что приводит к нарушению взаимодействия лептина с рецепторами голода и насыщения. Не исключен дефект гена рецепторов лептина, что также может приводить к развитию лептинорезистентности [31]. Некоторые исследователи объясняют феномен лептинорезистентности как нарушение обмена веществ, возможно вызванное определенным питательным веществом или комбинацией питательных веществ, например, таких как лектины [32] и фруктоза [33].

Некоторые учёные считают, что лептин не является "сигналом насыщения", предотвращающим ожирение во время избытка энергии, а работает, скорее, как "сигнал голодания", поддерживающий соответствующие жировые отложения для выживания во время энергетического дефицита [34] [35]. Также высказываются мнения, что лептинорезистентность у людей с ожирением – обычная особенность физиологии млекопитающих, которая, возможно, даёт преимущество в выживании [36]. Окончательная точка в этом вопросе не поставлена в связи с тем, что механизм развития лептинорезистентности остаётся ещё малоизученным [37]. Поэтому, на данный момент стоит придерживаться общепринятых понятий, изложенных выше.

Противоположными лептину эффектами обладает гормон грелин. Открытый в 1999 году гормон грелин, поначалу был описан как мощный стимулятор секреции гормона роста [38, 39, 40]. Клинические исследования выявили до и после приема пищи, соответственно, повышение и снижение уровня грелина в плазме крови. Были сделаны предположения о его желудочном происхождении, а также выдвинуты гипотезы о том, что грелин может играть важную роль в энергетическом гомеостазе [41, 42]. В последующем было установлено, что грелин оказывает целый ряд кардинальных эффектов на гомеостаз, в том числе усиливает чувство голода и стимулирует потребление пищи [43]. На данный момент известно, что грелин, так же как и лептин, имеет белковую природу. Он состоит из 28 аминокислот и синтезируется преимущественно в париетальных клетках желудка [44].

При введении, грелин, имея, вероятнее всего, центральный механизм действия, возбуждает аппетит даже у сытых людей [45, 46]. Доказано, что гре-

лин также вызывает набор веса и ожирение посредством воздействия на метаболизм, уменьшая как энергетические затраты, так и катаболизм жировой ткани [46, 47].

Соответствуя приписываемой грелину тонирующей роли в долгосрочном энергетическом гомеостазе, его содержание в крови постоянно увеличивается во время потери веса и снижается при ожирении [48]. Предполагаемая анаболическая роль эндогенно продуцируемого грелина в энергетическом балансе подтверждается экспериментальными данными: у мышей, находящихся на высококалорийной диете, но обладающих низким уровнем грелина и/или рецепторов к нему, наблюдается не только меньшая аккумуляция потребляемой еды, но и меньшая склонность к накоплению массы тела и жировой ткани [47, 49]. Мыши с низким уровнем грелина расходуют больше энергии и больше двигаются [47], кроме того, у мышей с низким количеством рецепторов к грелину происходит усиленное окисление жировой ткани [49].

По некоторым предположениям, орексигенное действие грелина достигается путём активирования НПУ-содержащих нейронов [50]. Ряд исследований показали, что во время голодания концентрация лептина в крови уменьшается, а уровень грелина повышается. Пики концентрации грелина регистрируются непосредственно перед ожидаемым приемом пищи и находятся в прямой зависимости от выраженности чувства голода [51, 52, 53].

Одним из возможных перспективных направлений лечения ожирения могут стать дальнейшие разработки, направленные на синтез антагонистов грелина [36].

Сравнительно недавно сотрудники научно-исследовательского института "Scripps" заявили о создании принципиально нового метода лечения – вакцины против ожирения. Вакцины традиционно используются для защиты от инфекционных заболеваний и совсем недавно стали применяться для неинфекционных целей, таких, как, например, лечение наркотической зависимости. Основой создания вакцины против ожирения могут стать методики, которые обладают способностью специфично модулировать биодоступность эндогенных молекул, регулирующих энергетический баланс. В своём исследовании сотрудники научно-исследовательского института "Scripps" разрабатывают вакцину против эндогенно продуцируемого грелина.

Для этого были созданы три активных вакцины на основе 28-аминокислотного остатка грелина, которые использовали для иммунизации взрослых самцов крыс линии Wistar в количестве 17. Были подготовлены синтетические аналоги грелина, которые охватили аминокислотные остатки 1-10 [Ghr1], 13-28 [Ghr2] и 1-28 [Ghr3]. Для придания иммуногенности к каждому остатку был присоединён гемоцианин [KLH] – дыхательный пигмент из группы металлопротеинов, являющийся медь-содержащим аналогом гемоглобина, выделенный

из водных брюхоногих моллюсков. В эксперименте первая вакцина [Ghr1-KLH] была введена 5 крысам, вторая [Ghr2-KLH] – 4 крысам и третья [Ghr3-KLH] – 5. Оставшимся 3 крысам для контроля был введён гемоцианин [KLH].

Результаты оказались неожиданными. Введение вакцин практически не привело к снижению объёма потребляемой пищи. Однако, первая и третья группы показали значительно меньший набор веса, чем вторая группа и группа контроля. Был также рассчитан показатель эффективности кормления – соотношение потреблённого корма к набранному весу. По этому показателю третья и, в большей степени, первая группа значительно превосходили группу контроля, показывая тем самым, что вакцина снижает эффективность кормления и набор веса [54].

Если данные методы смогут вызвать у человека снижение веса, это позволит существенно уменьшить клинические проявления ожирения, улучшить контроль и повысить эффективность терапии сопутствующих заболеваний.

Таким образом, полученные в настоящее время предварительные экспериментальные результаты могут в перспективе стать основой для разработки нового направления лечения ожирения – создания вакцины, обладающей эффектом снижения эндогенно продуцируемого грелина.

Литература

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения <http://www.who.int/>
2. Yach D., Stuckler D., Brownell K. D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. - *Nat. Med.* 2006;12:62–66.
3. Ogden C. L., Carroll M. D., Curtin L. R., McDowell M. A., Tabak C. J., Flegal K. M. J. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *Am. Med. Assoc.* 2006;295:1549–1555.
4. Ершова Е.В., Трошина Е.А., Федорова О.С., Бутрова С.А. Морбидное ожирение – возможности консервативной терапии // *Ожирение и метаболизм*. – 2010. – №. 4.
5. Silventoinen K., Sans S., Tolonen H., Monterde D., Kuulasmaa K., Kesteloot H., Tuomilehto J. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28: 710–718.
6. Wang Y., Monteiro C., Popkin B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 971–977.
7. Luo J., Hu F. B. Time trends of obesity in pre-school children in China from 1989 to 1997. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 553–558.
8. Rennie K. L., Jebb S. A. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes. Rev.* 2005; 6: 11–12.
9. Flegal K. M., Graubard B. I., Williamson D. F., Gail M. H. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *J. Am. Med. Assoc.* 2005; 293: 1861–1867.
10. U.S. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Call to Action to Prevent and Decrease Overweight and Obesity. Washington, DC: U.S. Govt. Print. Office; 2001
11. Colman E. Anorectics on trial: a half century of federal regulation of prescription appetite suppressants. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 380–385.
12. Knight J. Safety concerns prompt US ban on dietary supplement. *Nature.* 2004;427:90.
13. Метаболический синдром // *Электронное информационно-методическое приложение «Консилиум» компании AD MEDICINE (UK).* 2008.
14. М. Мкртумян, Е. В. Бирюкова // Сахарный диабет типа 2 с метаболическим синдромом: способы коррекции основных метаболических и гемодинамических нарушений // *Справочник поликлинического врача*. – Том 04. – N 6. – 2007. – С.36–41.

15. Азеева Е.В. // Роль нарушения обмена жирных кислот в развитии дислипотемии // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук // Санкт-Петербург, 2009 г.
16. Zhang Y., Proenca R., Maffey M. et al. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*. — 1994. — V. 372. — P. 425-432.
17. Friedman J.M. // *Abstracts of 23 Meeting of the FEBS*. Basel. 1995. P12, P. 1.
18. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans // *Nature Med*. — 1997. — V. 3. — P. 1029-1033.
19. Senaris R., Garcia-Cabaallero T., Casabiell X. et al. Synthesis of leptin in human placenta // *Endocrinology*. — 1997. — V. 138. — p. 4501-4504.
20. Saladin R., Devos P., Guerre-Millo M. et al. 1995. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration // *Nature* 377:527-29.
21. Kalra S. P., Dube M.G., Pu S. et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight // *Endocr Rev* 1999; 20: 68-100.
22. Friedman J.M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Nutr Rev* 1998; 56: 38-46.
23. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burly S.K., Friedman J.M. // *Science*. 1995. V. 269. P. 543-546.
24. Campfield L.A., Smith F.J., Guisèze Y., Devos R., Burn P. // *Science*. 1995. V. 269. P. 546-549.
25. Pellemounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F. // *Science*. 1995. V. 269. P. 540-543.
26. Elmquist J. K., Bjorbaek C., Ahima R.S., Flier J.S. Distributions of leptin receptor isoforms in the rat brain // *J Comp Neurol* 1998; 395: 535-47.
27. Friedman J. M., Halaas J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals // *Nature* 1998; 395:763-70.
28. Neary N. M., Goldstone A. P., Bloom S. R. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus // *Clin Endocrinol* 2004; 60: 153-160.
29. Wynne K., Stanly S., McGowan D., Bloom S. Appetite control // *J. of Endocrinol*. 2005; 184:291-318.
30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriancunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. (February 1996). "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans". *N. Engl. J. Med.* 334 (5): 292-295.
31. Далантаева Н.С., Пугарова Н.С., Азербайжанова Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и симпатин // *Ожирение и метаболизм*. 2012. №3.С. 33-6.
32. Tommy Jönsson et al. (2005). "Agrarian diet and diseases of affluence — do evolutionary novel dietary lectins cause leptin resistance?". *BMC Endocrine Disorders* 5: 10.
33. Alexandra Shapiro et al. (2008). "Fructose-induced leptin resistance exacerbates weight gain in response to subsequent high-fat feeding". *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 295 (5): R1370-R1375.
34. Ashwini Oswal and Giles Yeo (2010). "Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity". *Obesity* 18 (2): 221-229.
35. William A. Banks., Susan A. Farr, John E. Morley. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: Failure or adaptation?. [PubMed — indexed for MEDLINE].
36. Myers MG, Cowley MA, Münzberg H (2008). "Mechanisms of leptin action and leptin resistance". *Annu. Rev. Physiol.* 70: 537-556.
37. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. П. Патогенетические аспекты ожирения // *Ожирение и метаболизм*. — 2004. — №. 1.
38. Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance // *Mol Interventions* 2002; 2: 494-5031.
39. Nakagato M., Murakami N., Date Y. et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // *Nature* 2001; 409: 194-8.
40. Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K. et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway // *Diabetes* 2001; 50:227-232.
41. Kamegai J., Tamura H., Shimizu T., Ishii S., Sugihara H., Oikawa S. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology*. 2001;142:4154-4157.
42. Tschöp M., Wawarta R., Riepl R. L., Friedrich S., Bidlingmaier M., Landgraf R., Folwaczny C. J. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Endocrinol. Invest.* 2001;24:RC19-RC21.
43. Lely van der A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin // *Endocrine Reviews* 2004; 25(3): 426-57.
44. Kojima M., Hosoda H., Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // *Nature* 1999; 402: 656-60.
45. Druce M. R., Neary N. M., Small C. J., Milton J., Monteiro M., Patterson M., Ghatei M. A., Bloom S. R. Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *Int. J. Obes.* 2006;30:293-296.
46. Tschöp M., Smiley D. L., Heiman M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000; 407:908-913.
47. Wortley K. E., Del Rincon J. P., Murray J. D., Garcia K., Iida K., Thorner M. O., Sleeman M. W. J. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *Clin. Invest.* 2005;115:3573-3578.
48. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.* 2005;85:495-522.
49. Zigman J. M., Nakano Y., Coppari R., Baltasar N., Marcus J. N., Lee C. E., Jones J. E., Deysher A. E., Waxman A. R., White R. D., et al. *J. Clin. Invest.* 2005;115:3564-3572
50. Dickson SL, Luckman SM. (1997). "Induction of c-fos messenger ribonucleic acid in neuropeptide Y and growth hormone (GH)-releasing factor neurons in the rat arcuate nucleus following systemic injection of the GH secretagogue, GH-releasing peptide-6". *Endocrinology*. 138 (2): 771-777.
51. Altman J. Weight in the balance. // *Neuroendocrinology* 2002;76:131-136.
52. Bagnasco M., Dube M. G., Kalra P. S. et al. Evidence for the existence of distinct central appetite and energy expenditure pathways and stimulation of ghrelin as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy // *Endocrinology* 2002; 143: 4409 - 21.
53. Bagnasco M., Kalra P.S., Kalra S.P. Ghrelin and leptin pulse discharge in fed and fasted rats // *Endocrinology* 2002; 143: 726- 9.
54. Eric P. Zorrilla, Shinichi Iwasaki, Jason A. Moss, Jason Chang, Jonathan Otsuji, Koki Inoue, Michael M. Meijler, and Kim D. Janda. Vaccination against weight gain — *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 August 29; 103(35): 13226-13231.

Современные методы диагностики фиброза и цирроза печени

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Current methods of detection of liver fibrosis and cirrhosis

I.L. Kliaritskaia, V.V. Kryvy, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: фиброз, цирроз печени, неинвазивные методы оценки фиброза печени.

Резюме

Цель обзора. В данной статье приведен обзор неинвазивных методов диагностики фиброза печени, с целью более широкого использования данной методов в рутинной практике врачей различных специальностей.

Основные положения. Оценка стадии фиброза печени имеет важное значение для определения показаний к противовирусной терапии больных вирусным гепатитом С и вирусным гепатитом В. Биопсия печени традиционно считается золотым стандартом для оценки фиброза. Тем не менее, инвазивность процедуры, риск осложнений, ложноположительных и ложноотрицательных результатов привел к внедрению неинвазивных методов диагностики фиброза печени.

Закключение. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени повышают уровень диагностики выраженного и тяжелого фиброза и позволяют избежать биопсии печени в 50-86% случаев.

Ключевые слова: фиброз, цирроз печени, неинвазивные методы оценки фиброза печени.

Abstract

Aim of review. This article provides an overview of non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis, with the aim of increasing the use of this method in practice of doctors of various specialties.

Summary. Evaluation of the stage of liver fibrosis is important in selecting the patients for antiviral therapy. Liver biopsy has traditionally been considered the gold standard for assessment of liver fibrosis. However, the invasiveness of the procedure, the risk of complications, false-positive and false-negative results led to introduction of non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis.

Conclusion. Non-invasive methods of diagnosis of liver fibrosis increase levels and diagnostics of expressed and severe fibrosis and allow to avoid liver biopsy in 50-86 % of cases.

Keywords: liver fibrosis, cirrhosis, non-invasive tests for evaluation of liver disease severity

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: valery-kryvy@rambler.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шелихова Елена Олеговна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: ya.shelikh@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Определение фиброза и цирроза печени было дано несколько десятилетий назад патоморфологами и гепатологами. Фиброз определяется как накопление избыточного коллагена во внеклеточном матриксе печени, с отсутствием нарушения функции гепатоцитов. Цирроз же представляет собой последнюю стадию фиброза с формированием ложных долек и узлов, изменяющих функцию всего органа. Хотя факторы, провоцирующие развитие фиброза, различны (генетические, метаболические, инфекционные, токсические), механизм его формирования является одинаковым. Происходит активация звездчатых клеток печени, которые приобретают свойства миофиibroбластов,

на основании неинвазивных методов диагностики «клиническим свидетельством компенсированного или декомпенсированного цирроза печени (цирроз по клиническим данным или при индексе APRI > 2 у взрослых)». Также, ВОЗ рекомендует проводить неинвазивные тесты (индекс APRI или транзитную эластографию (ТЭ)) для оценки наличия цирроза печени, у пациентов до начала ПБТ [4]. При вирусном гепатите С (ВГС) пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3–F4) показано незамедлительное начало ПБТ, пациентам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) начало лечения очень желательно [5].

«Золотым» методом определения фиброза на сегодняшний день остается биопсия печени. Однако,

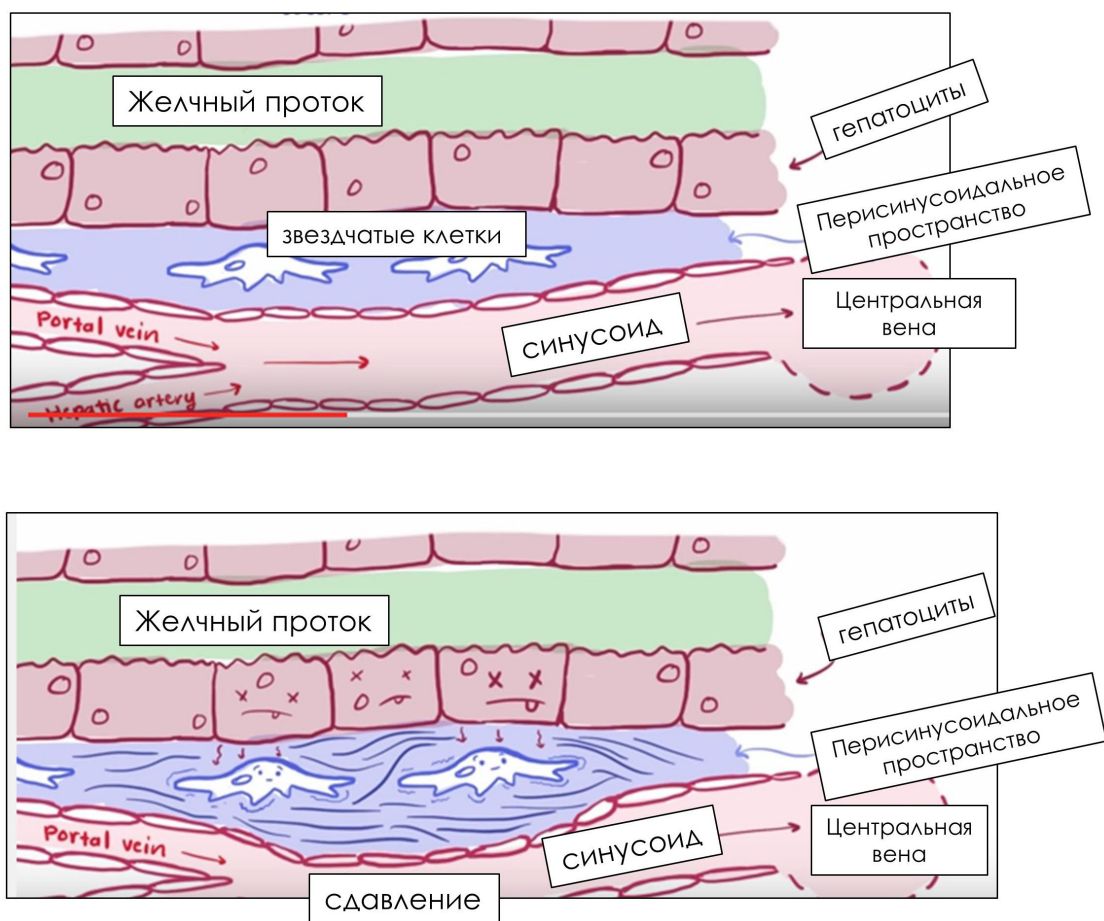


Рис. 1. Активация звездчатых клеток печени

способных синтезировать и накапливать большое количество белков внеклеточного матрикса (рис. 1) [1,2].

Диагностика фиброза имеет клиническую ценность: так, например, назначение противовирусной терапии (ПБТ) показано при вирусном гепатите В (ВГВ) при индексе гистологической активности или фиброза >1 балла (F1) по шкале METAVIR. У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ [3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует определять цирроз печени клинически и

сложность проведения биопсии печени привела к появлению и внедрению в повседневную практику неинвазивных методов диагностики фиброза печени. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени уменьшают потребность в проведении биопсии печени, однако не отменяют ее проведения [6]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) и Американское общество инфекционных болезней (IDSA), в сотрудничестве с Международным противовирусным обществом рекомендуют проводить оценку степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов или биопсии печени. Могут быть использованы косвен-



Рис 2. Методы оценки фиброза печени

ные или прямые сывороточные маркеры, а также ТЭ. Наиболее эффективным подходом в оценке фиброза является сочетание прямых биомаркеров с методом контролируемой вибрации транзитной эластографии печени [7].

В настоящее время проведение биопсии печени показано при:

- несовпадении результатов двух неинвазивных методов диагностики фиброза печени;
- при подозрении на наличие сочетанного поражения печени;
- при недоступности неинвазивных методов диагностики фиброза печени;
- для определения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8].

Современные методы оценки фиброза печени представлены на рисунке 2. Физический подход основан на измерении жесткости печени при помощи определения скорости распространения механической или акустической волны. Биохимический метод основан на измерении определенных биохимических показателей в образцах сыворотки крови [9]. Наряду с единичными маркерами фиброза существуют и индексы, для определения которых используют несколько биохимических показателей

(индекс APRI, Фибротест). Биохимические маркеры разделяются на прямые (класс I) и косвенные (непрямые, класс II). Биомаркеры I класса отражают метаболизм и циркуляцию внеклеточного матрикса и используются для оценки динамики фиброгенеза печени. Однако они не определяются в рутинной практике, что ограничивает их клиническое применение [10,11]. Биомаркеры II класса позволяют опосредованно судить о состоянии внеклеточного матрикса печени, однако именно они наиболее часто используются из-за большей доступности этих биохимических показателей. Одновременное использование в диагностике фиброза методов физического и биологического подхода носит название комбинированного подхода (алгоритма).

Существуют рекомендованные биохимические индексы фиброза для различных хронических заболеваний печени и для коинфекции ВИЧ+ ВГС.

В табл. 1 представлены биохимические индексы, предложенные Европейской ассоциацией по изучению печени для определения стадии фиброза печени [12,13].

Комбинированные алгоритмы повышают уровень диагностики выраженного и тяжелого фиброза и позволяют избежать биопсии печени в 50-86 %

Табл. 1

Биохимические индексы для определения стадии фиброза печени

ВГС	Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France), Forns Index, AST к Platelet Ratio (APRI), FibroSpectII®, MP3, Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany), Fibrosis Probability Index (FPI), Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia), Fibrometer® (Echosens, Paris, France), индекс Lok, Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI), Virahep-C модель, Fibroindex, HALT-C модель.
ВГВ	Hui шкала Hui и Zeng.
ВГС+ВИЧ	FIB-4, SHASTA индекс.
НАЖБП	NAFLD Fibrosis шкала (NFS), BARD шкала.

случаев [11]. Среди всех существующих комбинированных алгоритмов, использование ТЭ одновременно с биохимическими маркерами является наиболее валидизированным и привлекательным [5, 12].

Литература

1. Friedman S. L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008; 88: 125–172. [PMC free article] [PubMed].
2. Tacke F, Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6:67–80. [PubMed].
3. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. Москва, 2014.
4. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World health organization. March 2015.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Москва, 2014.
6. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237–264.
7. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>. Accessed January 1, 2015.
8. Paula P. Cox-North, ARNP, Margaret C. Shubart. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. October 21st, 2015. <http://www.hepatitisc.um.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all>
9. И.А. Кляфутская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко. Транзистентная эластография в оценке фиброза печени // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 18-31.
10. Sebastiani G, Gkonvatso K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:11033–11053.
11. Pamela Valva, Daniela A Ríos, Elena De Matteo, and Maria V Pre-ciado. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 28; 22(4): 1367–1381.
12. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237–264
13. Cirrosis. www.osmosis.ru, 21.12.2015

Инволютивный гипоталамический синдром

В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова

Involutive hypothalamic syndrome

V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), г. Симферополь

Ключевые слова: гипоталамический синдром, инволютивные заболевания головного мозга.

Резюме

Инволютивный гипоталамический синдром

В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова, Е.А. Костюкова

В клинической практике у врача-терапевта подчас возникают проблемы в лечении больных пожилого и старческого возраста, когда на фоне базисной и изначально достаточной терапии хронических заболеваний, возникает резистентность к лечению или более того, наблюдается усугубление течения заболеваний. Ответом на вопрос, какие причины могут приводить к данной проблеме, в первую очередь может быть ответ – гипоталамический синдром. Формируется, как известно, данное заболевание достаточно рано, как правило, в период полового развития, но вновь манифестирует в пожилом и старческом возрастах. Причины данного явления – комплекс дегенеративных изменений со стороны головного мозга, начиная от общего инволютивного плана нервной ткани, до поражения капилляров головного мозга, крупных магистральных сосудов, его демиелинизации.

На наш взгляд, идея инволютивного гипоталамического синдрома столь же оправдана, как и идея пубертатного гипоталамического синдрома и учет ее существования, несомненно, позитивно отразится на результативности лечения геронтологических больных.

Ключевые слова: гипоталамический синдром, инволютивные заболевания головного мозга.

Summary

Involutive hypothalamic syndrome

V.V. Kilessa, N.V. Zhukova, M.G. Shkadova, E.A. Kostyukova

In clinical practice of general practice doctor from time to time occur problems in the treatment of patients with middle and old age, when with the base and originally a sufficient treatment of chronic diseases, there is resistance to treatment or even more, there is a flow of worsening disease. The answer to the question, what reasons can lead to this problem in the first place may be the answer – hypothalamic syndrome. It formed, as is known, this disease early enough, usually during puberty, but again manifests in middle and old age. The reasons for this phenomenon – a complex of degenerative changes in the brain,

Килесса Владимир Владимирович, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Жукова Наталья Валериевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Шкадова Марина Геннадьевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru
Костюкова Елена Андреевна, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

from the total involution plan of nervous tissue to defeat the brain capillaries, large main vessels and demyelination.

In our view, the idea of involution hypothalamic syndrome is as justified as the idea of pubertal hypothalamic syndrome and records of its existence, of course, positive impact on the effectiveness of the treatment of geriatric patients.

Keywords: hypothalamic syndrome, involutive brain disease.

В своей практике врач-терапевт достаточно часто сталкивается с проблемой, когда пациенты преклонных лет, страдающие хронической патологией, получающие достаточную базисную терапию, вдруг, что называется, «выходят из-под контроля», под влиянием факторов, для которых зрелый возраст, как правило, индифферентен – метеофакторы, индивидуальное, физическое или умственное перенапряжение. Врач стоит перед выбором, что же еще следует назначить к получаемому лечению, если, к примеру, в течении суток наблюдается колебание артериального давления, от нормотензии к гипотензии, к гипертензии, или возникающая летом у гипертензивного пациента гипотензия с усугублением отеков?

В чем может заключаться причина этих явлений?

Если открыть фундаментальную книгу А.М. Вейна «Заболевания вегетативной нервной системы» [1], изданную еще в 1991 г., изучить её, то в целом сложится впечатление, что сущность значительного числа органических заболеваний – патология вегетативной нервной системы. Сколь мы будем далеки от объективности? Да, пожалуй, мы и не будем необъективными, потому что, так называемые функциональные заболевания, по сути дела и являются достаточно «тонкими» органическими заболеваниями, в возникновении и реализации которых повинны и внешние факторы. Можно привести десятки клинических примеров, но можно ограничиться и достаточно яркими. Так, описан в литературе синдром KZ (KZ – аббревиатура немецкого слова – *konzentrationslager*; синонимы *concentration camp syndrome*; синдром Minkowski). Синдром KZ – последствия длительной психической травматизации и постоянного неполного голодания: слабость, исхудание, расстройство пищеварения, стремление к уединению, другие изменения психики, снижение резистентности к инфекциям. В нормальных условиях, эти болезненные явления исчезают, но значительно, за редкими исключениями, укорачивается продолжительность жизни. Синдром Undine (Undina, древнеримское мифическое существо – русалка, узнав о измене своего земного мужа лишила его дыхания во сне) – приобретенные нарушения регуляции дыхания: кратковременная остановка дыхания, цианоз и сонливость, нередко сочетающиеся с ослаблением кашлевого рефлекса, несахарным диабетом, с полидипсией, полиурией, гипостенурией [2].

Гипоталамический синдром (синонимы: синдром вегетативной дистонии, диэнцефальный синдром),

в той или иной клинической конфигурации, преследует человека от первых до последних минут его жизни. Пожалуй, начиная с родовой травмы, гипоксии – одними из первых факторов воздействия на головной мозг, в последующем факторы воздействия нарастают, словно снежный ком. Но, если диагноз «гипоталамического синдрома» как правило, озвучивается в молодом возрасте, как синдром вегетативной дистонии (СВД), но чаще, как ВСД (вегето-сосудистая дистония), то в пожилом и старческом возрасте этого не принято делать. Не принято, но, что в пожилом и старческом возрастах уже не существует вегетативной нервной системы, гипоталамуса?

В чем же состоит методологическое расхождение между трактовками синдрома вегетативной дистонии и гипоталамического синдрома? Еще Каюшева И.В. [3] охарактеризовали СВД как «легкое» течение гипоталамического синдрома, тогда как при развитии эндокринных расстройств – гипоталамический синдром пубертатного периода. По Гращенкову Н.И. [4], передние ядра гипоталамуса повышают теплоотдачу, отвечают за деятельность сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, регуляцию дыхания, расстройство которого может варьировать от астматических нарушений, до апноэ; регуляцию жирового, углеводного обмена, жидкой среды, поведения, эмоциональной сферы, задние ядра гипоталамуса ответственны за повышение продукции тепла, регуляцию иммунитета. По Вейну А.М. [5] различают следующие формы гипоталамических расстройств:

- а) нейро-эндокринно-обменную;
- б) вегетативно-сосудистую;
- в) вегетативно-висцеральную;
- г) с нарушением терморегуляции;
- д) нервно-трофическую;
- е) нервно-мышечную;
- ё) нарушение бодрствования и сна;
- ж) псевдоневротическую и психопатологическую.

Несомненно, что у пациента может присутствовать не только одна форма расстройств, что более свойственно молодым людям, но и несколько, что свойственно людям во второй половине жизни.

Гипоталамус является одной из основных частей промежуточного мозга и располагается в его вентральном отделе. Скопления клеточных структур обозначаются как ядра. По данным различных авторов, в гипоталамусе определяется 15, 29, 32, 48 пар ядер. На сегодня, остановились на цифре 32. Diepen R [6]

предложил разделить весь гипоталамус, на основе его волокнистого строения, на миелиновый отдел – область мамиллярных тел и безмиелиновый отдел, куда отнесен остальной гипоталамус. Но, гипоталамус следует рассматривать в единстве, во взаимосвязи с другими структурами мозга и всего организма в целом, при этом не упускать из вида принципиальное обстоятельство, что он является ядром регуляторных процессов [7].

На наш взгляд, на изменения, возникающие в гипоталамусе, следует рассматривать в том числе и с позиций его кровоснабжения, которое несомненно по ряду известных причин, страдает.

Гипоталамус снабжается артериями, берущими начало из виллизиева круга. В свою очередь, как известно, виллизиев круг представляет собой многочисленные анастомозы между внутренними сонными и позвоночными артериями. Две трети всего количества крови, притекающей к мозгу, доставляется внутренними сонными артериями, одна треть – позвоночными, первые образуют каротидную, вторую – вертебро-базилярную системы, связи между которыми и составляют сущность артериального круга большого мозга (виллизиева круга). Атеросклероз, ангиодистонические реакции сосудов, патология костного канала – условия нарушения кровотока [8].

Естественно, что наличие многочисленных анастомозов между внутренними сонными и позвоночными артериями, способно до какого-то предела обеспечить постоянство кровотока при расстройстве кровотока в каком-либо участке. При изменениях соотношений – приток равен оттоку, на участке артерио-венозной циркуляции, склерозирования и облитерации артерио-венозных анастомозов, неизменно ведёт к застою крови в капиллярах и венах, с диapedезом плазменных и клеточных составляющих компонентов крови [9].

В гипоталамусе находится самое большое количество капилляров на 1 мм^2 , по сравнению с другими частями головного мозга. Так, на 1 мм^2 супраоптического ядра, в среднем приходится 2500 капилляров, на 1 мм^2 паравентрикулярного ядра – 1500 [10]. Конечные капилляры гипоталамуса и гипофиза образуют порто-гипофизарную систему. Веточка от внутренней сонной артерии подходит к серому бугру, расщепляясь на множество капилляров. От области капиллярного сплетения серого бугра отходит вена, направляющаяся в гипофиз, которая распадается на множество капилляров [11]. Лимфатические капилляры в свою очередь близко расположены по отношению к ядрам гипоталамуса. Кровеносные же капилляры не только окружают нервные клетки гипоталамуса, но и проникают внутрь клеток. Объем капилляров супраоптического и паравентрикулярных ядер приблизительно в 6 раз больше, чем объемом капилляров серого вещества головного мозга в эквивалентном объеме ткани [7], при этом, стенки сосудов гипоталамуса легко проницаемы для крупномолекулярных соединений. Согласно Маркелову

Г.И. [12] «нет ни одной травмы черепа, которая не оставляла бы своих последствий на гипоталамус, нет ни одной инфекции или интоксикации, которая бы в той или иной степени не влияла на него. Мало того, даже ограниченное поражение отдельных участков общей вегетативной сети находят в нем свое отражение и имеют соответствующие последствия».

Однако адаптационные возможности ограничены, что в конечном итоге ведет к дисрегуляции функции. Так, в пожилом возрасте существенно уменьшается число нейронов в вентромедиальном ядре гипоталамуса и латеральной гипоталамической области; в медиальной преоптической зоне на 30%, в передней гипоталамической области $\approx$ на 31%, в аркуатном ядре $\approx$ на 23%. Указанные отделы ответственны за репродукцию, а аркуатное ядро ответственно за секрецию гормона роста. Снижение числа нейронов происходит неравномерно в разных ядрах. Так, в латеральных мамиллярных и периферических ядрах крыс на 7%, в вентромедиальном – на 37% [13,14,15].

На фоне уменьшения числа нейронов в пожилом возрасте (63-75 лет), в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах, уровень вазопрессина стабильно высок $\approx 13,2 \pm 1,8 \text{ нмоль.л}^{-1}$, тогда как у 18-25 летних – $2,4 \pm 0,3 \text{ нмоль.л}^{-1}$. При стрессе концентрация вазопрессина возрастает в 20-30 раз. В эксперименте было показано, что старые животные более чувствительны к раздражению гипоталамуса, чем взрослые. Через 3-5 месяцев у взрослых кроликов наблюдались явления диффузного миофиброза или очагового кардиосклероза, а у старых кроликов выше перечисленные изменения наблюдались уже через 1,5 месяца от начала эксперимента, при этом в миокарде наблюдались свежие некротические изменения [13].

Логично предположить, что как развитие «свежих» некротических изменений, так и формирование в последствии кардиосклероза, предопределяется катастрофическими изменениями микроциркуляторного русла. В соответствии с этим можно объяснить причину и острого нарушения микроциркуляции в *v. vasorum*, локализованных в липидных атеросклеротических образованиях, вследствие чего и возникает атеронекроз, атеротромбоз.

Данное положение вполне объясняет патогенез развития острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, с одной стороны, с другой же стороны оправдывает применение инспры, верошпирона, ингибиторов АПФ для профилактики повторных сосудистых катастроф. Несомненно их применение целесообразно и для первичной профилактики микроциркуляторных катастроф.

Проблема поражения и редукции капилляров ткани головного мозга достаточно остра. Среди причин, в первую очередь следует назвать диабетическую микроангиопатию, затем развитие амилоидоза. По Ойфа А.И. [16], выделяют следующие формы старческого амилоидоза мозга:

1. Цереброкапиллярная (сенильные бляшки, узелки, шарики) или диссеминированная, кортикальная, мелкоочаговая.

2. Церебро-менингокортикальная (отложение амилоида в стенках или адвентиции сосудов мозга и мягких мозговых оболочек).

3. Интранейрональная (альцгеймеровские нейрофибриллы), поражение, значительно выраженное лишь при болезни Альцгеймера.

4. Эпендимальная (в виде колец Бионди в эпителии сосудистых сплетений).

Существенный вклад в общую схему «инволютивного» мозга, о масштабности которой узнаём, по меньшей мере, исходя из данных магнитно-резонансной томографии головного мозга, вносит демиелинизация. Перечень же известных на сегодняшний день заболеваний, приводящих к демиелинизации, достаточно широк. Начиная от врожденных заболеваний (лизосомальных, митохондриальных, пероксисомных болезней) и заканчивая приобретенными – ВИЧ, нейросаркоидоз, болезнь Лайма, артериальная гипертензия, мигрень, синдром хронической усталости, постгипоксическая задержка миелинизации, контузия (ушиб мозга) и т.д. [17].

Таким образом, проблема гипоталамического синдрома не уходит вместе с молодостью, её «ренессанс» происходит в пожилом и старческом возрастах, причина чего лежит в плоскости дегенеративных изменений вещества головного мозга, его сосудистой системы.

В настоящей статье мы не касались лечебных аспектов, а прежде всего, преследовали цель сформулировать проблему и постараться, по мере сил, разобраться в её причинах.

Литература

1. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. Практическое руководство для врачей. М.: Медицина, 1991. – 622 с.
2. Лазовский И.Р. Справочник клинических симптомов. М.: Медицина,

1981. – 211 с.

3. Каюшева И.В. Течение и исходы гипоталамического синдрома пубертатного периода. Вопросы нитро-гормональной патологии и геронтологии. Под ред. В.Г. Возгалика. Горький, 1972. – С.48-50.
4. Граценков Н.П. Гипоталамус. В кн. Физиология и патофизиология гипоталамуса. М.: Наука, 1966. – С.9-14.
5. Вейн А.М. Вопросы клиники, классификации и диагностики гипоталамических расстройств. В кн. Физиология и патофизиология гипоталамуса. М.: Наука, 1966. – С.38-43.
6. Diepen R. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd.4. Nervensystem. T.7. Der Hypothalamus. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1962.
7. Боголепова И.Н. Строение и развитие гипоталамуса человека. Л.: Медицина, 1968. – 175 с.
8. Верещагин Н.В. Патология вертебробазилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. – 310 с.
9. Куприянов В.В., Караганов Я.А., Козлов В.П. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. – 214 с.
10. Wislowski G.B., King L.S. Am.J.Anat. 1936, 58, 421-472.
11. Popa G.T., Fielding H.J. Anat. 1930, 65, 88-91.
12. Маркелов Г.П. Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1939.
13. Старение мозга. Под общей ред. В.В. Фролькиса. Л.: Наука, 1991. – 274 с.
14. Sabel B.A., Stein D.G. Extensive loss of subcortical neurons in the ageing rat brain // Exp. Neurol. 1981. V.23. P.337-352.
15. Hsu H.K., Peng M.T. Hypothalamic neuron number of old female rats // Gerontology. 1978. V.24. P.434-440.
16. Ойфа А.П. Сенильный церебральный амилоидоз. М.: Медицина, 1987. – 190 с.
17. Серков С.В., Пронин И.Н., Бойко А.Н., Корниенко В.Н. Роль МРТ в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза и других заболеваний с поражением белого вещества головного мозга. В кн. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Под ред. Гусева Е.П., Завалишина П.А., Бойко А.Н. Из-во М.: Миклош, 2004. – С.318-343.

Неалкогольная жировая болезнь печени и ее редкие формы

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Шахбазиди Г., Е.И. Стилиди, Ю.А. Мошко

Nonalcoholic fatty liver disease and its rare forms

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, G. Shakhbazidi, E.I. Stilidi, Y.A. Moshko

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дефицит лизосомной кислой липазы

Резюме

Цель обзора: представить современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также познакомить практикующих врачей с редко диагностируемым заболеванием — наследственным дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), которое может протекать под «маской» НАЖБП

Основные положения. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — широко распространенное заболевание: в среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих метаболического синдрома (МС). Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются дислипидемия – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8%. Дифференциальный диагноз НАЖБП следует проводить с редко диагностируемым заболеванием – наследственным дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ). Клинически ДЛКЛ может протекать в двух формах: в виде болезни Вольмана у детей до года и в виде болезни накопления эфиров холестерина в более старших возрастных группах.

Заключение: Своевременное выявление больных с НАСГ и ДЛКЛ и адекватная терапия могут предотвратить развитие ассоциированного с этим заболеваниями цирроза печени, а также сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дефицит лизосомной кислой липазы.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шахбазиди Георгия, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleandreeva1@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: crimtf@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Aim of review: To present recent data on the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as to acquaint general practitioners with rarely diagnosed disease – the hereditary deficiency of the lysosomal acid lipase (DLAL), which can occur under the «mask» of NAFLD.

Summary. Nonalcoholic fatty liver disease is a widespread disease: an average NAFLD occurs in 20-33% of cases in the adult population. NAFLD includes steatosis, nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and liver cirrhosis. Some authors suggest NAFLD one of the components of metabolic syndrome (MS). The most common risk factors of NAFLD in the population are dislipidemiya – 75.9% of patients, hypertension – 69.9% and hypercholesterolemia – 68.8%. The differential diagnosis of NAFLD should be conducted with a rare disease – the hereditary deficiency of the lysosomal acid lipase. Clinically DLAL can occur in two forms: as Wolman disease in children under one year and in the form of cholesterol esters storage disease in the older age groups.

Conclusion. Early detection of DLAL and NAFLD patients and their adequate treatment can prevent development of the liver cirrhosis associated to these disease, as well as cardio-vascular complications.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome, insulin resistance, deficiency of lysosomal acid lipase

Согласно рекомендациям Российского общества по изучению печени (РОПИП) по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих метаболического синдрома (МС) [1].

В среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах. В Российской Федерации частота НАЖБП составляла 27% в 2007 г., а в 2014 г. – 37,1% (прирост составил более 10%), что выводит ее на первое место среди заболеваний печени – 71.6% [2]. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8% [3].

Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 было включено всего 30 754 человек, из них женщины составили 56% (17208 человек), средний возраст участников исследования – $47,8 \pm 16,4$ лет. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляло 27,0%, при этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% был отмечен стеатоз,

у 16,8% – стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%) [4]. Недавно в РФ завершилось масштабное эпидемиологическое исследование CHREG II, согласно результатам которого распространенность НАЖБП среди взрослого населения страны составляет 33%.

Патогенез НАЖБП рассматривается в рамках нарушения баланса между синтезом и утилизацией триглицеридов и других производных холестерина. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот, повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени, нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [2,3,5,6].

Группы риска и скрининга. Известно, что не у всех пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит. При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний. Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний: сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение, метаболический синдром, дислипидемия. Кроме того, повышать риск НАЖБП могут другие ассоциированные заболевания: синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ сна, гипопитуитаризм, гипогонадизм, гипотиреоз, панкреатодуоденальная резекция, дефицит витамина D [7].

К диагностически значимым отклонениям, характерным для НАЖБП в рамках метаболического синдрома относятся повышение содержания триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПВП) менее

0,9 ммоль/л у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин [1,7,8].

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии цирроза печени, особенно у пациентов без клинических симптомов поражения печени (1В). Ультразвуковыми признаками НАЖБП считаются: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, дистальное затухание эхо-сигнала, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек [8].

В диагностике НАЖБП возможно применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ). МРТ печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира (2С). КТ и МРТ не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ [8].

При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП служат: снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU, которая в норме составляет 50–75 HU, более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с печеночной тканью (2С), более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с селезенкой [1,9].

Дополнительное обследование, в частности, проведение пункционной биопсии печени, показано: при наличии неинвазивных критериев выраженного фиброза печени по данным эластометрии (плотность ткани печени > 9,3 кПа с использованием XL-датчика (или >9,6 кПа для обычного датчика)) или расчетных индексов (FIB-4, APRI, Hepascore и др.), при отсутствии положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением, при болезненности печени при пальпации, при немотивированной слабости у пациентов с признаками стеатоза печени (1В). Биопсия печени – современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (1В) [10].

Принципиальным вопросом в тактике ведения пациентов с НАЖБП является выявление продвинутой стадии заболевания – выраженного фиброза/цирроза печени. С этой целью в настоящее время предложены 2 расчетных показателя [7,11]:

- Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score), показатель рассчитывается по формуле (онлайн калькулятор <http://www.naflscore.com/>) (1В): $-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натощак (или$

$\text{СД})^* + 0.99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

При наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена (СД диагностируется при повышении уровня глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л или пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считается уровень глюкозы 5,6–7,0 ммоль/л (100–125 мг/дл) натощак) индекс равен 1, в противном случае – 0. Значение NAFLD fibrosis score – 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени. Показатель более 0,676 свидетельствует в пользу F3-стадии фиброза.

- Шкала BARD (0–4 балла) состоит из 3 показателей: отношения АСТ/АЛТ $\geq 0.8 = 2$ балла, ИМТ $\geq 28 \text{ кг/м}^2 = 1$ балл, наличие сахарного диабета = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью указывает на отсутствие выраженного фиброза печени (предсказательная ценность отрицательного результата – 96%).

Диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае мелкокапельного стеатоза, преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни (синдром обструкции синусоидов). Таким образом, специфических морфологических признаков НАЖБП/НАСГ нет, однако, характерными находками, позволяющими заподозрить алкогольную этиологию стеатоза, являются следующие: неоднородность стеатоза ткани, признаки холестаза, тельца Меллори (гиалин), алкогольная гидropическая дистрофия, перивенулярный склероз [1,8,10].

Неинвазивные методы диагностики НАЖБП

Тест ФиброМакс включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции: а-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гаптоглобин, гамма-ГТ, общий билирубин. С помощью Теста ФиброМакс можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4) (1В).

Тест ФиброМетр включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови, позволяющих оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции: а-2-макроглобулин, тромбоциты, гамма-ГТ, мочевины, протромбиновый индекс (ПТИ).

Эластометрия проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4).

К преимуществам метода относятся: неинвазив-

ность; воспроизводимость; больший, чем при биопсии (в 100-200 раз), оцениваемый объем ткани печени; быстрота и удобство применения (обследование занимает в среднем 5 мин); немедленный ответ; оценка эффективности терапии; возможность обследования детей. Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях: избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м²); выраженного стеатоза печени; значительной активности АЛТ и АСТ выше верхней границы нормы в 3 и более раз. К критериям успешного результата исследования относятся: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности; не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования; не менее 60% успешных измерений (1В) [7, 9, 11, 12].

Диагностика инсулинорезистентности

Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя **HOMA-IR** (Homeostasis Model Assessment – Insulino Resistance).

HOMA-IR = инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5.

Значение HOMA-IR > 2,77 указывает на инсулинорезистентность. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста резко снижается у пациентов с сахарным диабетом.

Индекс Саго – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс < 0,33 [11-14].

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями печени другой этиологии.

Алкогольная болезнь печени (АБП), развивающаяся при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г чистого этанола в день для мужчин. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического избыточного приёма алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации возможно применение специализированных вопросников (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного.

Дифференциальный диагноз с инфицированием вирусами гепатита В и С проводится путем исследования крови на маркеры к вирусным гепатитам (HBsAg, anti-HCV).

Диагностика аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза у женщин проводится с помощью оценки уровня гамма-глобулинов при

электрофорезе белков сыворотки крови, иммуноглобулинов класса G, антинуклеарного фактора (ANA), антител к микросомам печени и почек 1 типа (anti-LKM-1), антител к гладкой мускулатуре (ASMA) и, соответственно, уровня сывороточных иммуноглобулинов класса M и антимитохондриальных антител (AMA-M2) (1В).

Наследственный гемохроматоз диагностируется путем исследования уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетического исследование – обнаружения мутации в гене HFE, окраски на железо по Перлсу при морфологическом исследовании печени (1В).

Дифференциальная диагностика с болезнью Вильсона проводится у пациентов моложе 45 лет (исследование сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера-Флейшера, генетическое исследование – мутации в гене ATP7B) (1В) [1].

Также необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций – 2 месяца и более от момента приема лекарства. Удобным инструментом оценки риска лекарственного поражения печени является шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), учитывающая целый ряд клинических и временных факторов (1В).

Недостаточность альфа-1-антитрипсина диагностируется при определении уровня α-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного альфа-1-антитрипсина, проведении изоэлектрической фокусировки (IEF) белков сыворотки, генетическом исследовании – обнаружении мутации в гене A1AT (1В) [1].

Кроме того, дифференциальный диагноз НАЖБП следует проводить с редко диагностируемым заболеванием – наследственным дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), которое может протекать под «маской» НАЖБП. Клинически ДЛКЛ может протекать в двух формах: в виде **болезни Вольмана** у детей до года и в виде **болезни накопления эфиров холестерина** (БНЭХС) в более старших возрастных группах. Эти заболевания впервые были описаны в 1956 г. и 1963 г., соответственно [14].

Болезнь Вольмана – редко наблюдающееся заболевание, при котором активность ЛКЛ составляет менее 1% от нормы, что обычно приводит к манифестации в возрасте 2–4 нед. в виде гепатоспленомегалии, желтухи, рвоты, диареи, прогрессирующей анемии, субфебрилитета, задержки физического и психомоторного развития, гиперрефлексии. У больных развивается истощение, и большинство из них умирает, не прожив и года. У половины больных выявляют кальцификацию надпочечников [15]. Пре-

натально заболевание может быть заподозрено при обнаружении у плода асцита.

В норме триглицериды и эфиры холестерина разрушаются в лизосомах, а образующиеся жирные кислоты и холестерин усваиваются организмом до более простых молекул для строительства новых клеток и для пополнения энергии. При ДЛКЛ фермент лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) в значительной степени или полностью не активен, что приводит к накоплению в клеточных органеллах, лизосомах (лизосомы принимают участие в разрушении различных молекул, в том числе и жиров), триглицеридов и эфиров холестерина. У пациентов с ДЛКЛ из-за недостатка активности ЛКЛ клетки настолько переполняются лизосомами с неразрушенными молекулами, что они перестают выполнять свои функции. Больше всего таких нефункционирующих клеток находится в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов, надпочечниках, но поражаются также и другие органы и ткани. Со временем, например, печень, значительно увеличивается в размерах, перестает функционировать, после чего орган зарастает соединительной тканью с переходом в цирроз. А повышение уровня холестерина в крови сопряжено с повышенным риском заболеваний сердца, а также рядом других заболеваний, вызванных нарушением проходимости артерий [14,17].

Поскольку ДЛКЛ (БНЭХС) не имеет патогномичных симптомов и большинство врачей не осведомлено о его существовании, установить истинную распространенность заболевания пока сложно.

Медиана появления первых симптомов заболевания составляет 5 лет, но возможна манифестация и в возрасте 68 лет, однако установить правильный диагноз большинству пациентов удастся лишь к 20 годам.

Клиника ДЛКЛ включает в себя следующие симптомы:

- Гепатомегалия
- Увеличение активности АлАТ и АсАТ
- Гиперхолестеринемия
- Увеличение концентрации ХС ЛПНП
- Снижен уровень ХС ЛПВП
- Повышение уровня основного аполипопротеина ЛПНП — апоВ
- При развитии цирроза печени у больных выявляют желтуху, асцит, варикозное расширение вен пищевода и другие осложнения этого заболевания
- Получены сообщения о 2 случаях развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне болезни накопления эфиров холестерина
- Кальцификация надпочечников
- Вследствие раннего развития атеросклероза у больных часто наблюдаются ИБС, аневризма аорты и ОНМК в раннем возрасте.
- Единственным патогенетическим методом лечения является длительная ферментная замес-

тельная терапия препаратом Себелипаза альфа, представляющей рекомбинантную кислую лизосомную липазу человека

- Себелипаза альфа, в дозе 1 мг/кг через неделю в течение 20 нед.
- В клинических исследованиях продемонстрировано улучшение морфологической картины в биоптатах печени, липидного профиля, нормализация уровня активности трансаминаз, а также увеличения выживаемости пациентов [18].

При отсутствии патогенетической терапии возможна симптоматическая поддержка, направленную в первую очередь на профилактику цирроза печени [19].

В отдельных случаях имели положительный эффект трансплантации костного мозга и печени.

При нарушении всасывания и задержки развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания.

Для коррекции липидного профиля возможно применение статинов и специализированная диета.

При развитии надпочечниковой недостаточности назначается заместительная гормонотерапия, при выраженной анемии и тромбоцитопении переливание крови, при выраженном увеличении селезенки проводят спленэктомию.

Литература

1. Пивакин В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // В.Т. Пивакин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов // РЖГТК. — 2016. — № 2. — С. 24-42.
2. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, N 5. — P.1644-54.
3. Masarone M, Federico, Abenavoli L, Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history. // *Rev Recetn Clin Trials*. — 2014. — Vol. 9, N 3. — P.126-33
4. Дранкина О.М., Пивакин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. — 2014. — Т. 24. — № 4. — С.32-38.
5. Пальгова А.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2014.-N1.-С.18-23.
6. Клярицкая И.А., Максимова Е.В., Цапик Т.А. Современный взгляд на проблему неалкогольной жировой болезни печени // *Крымский терапевтический журнал* — 2006. — №1. — С. 49-54
7. Chalasani N. Who should be screened for NASH? // *Ann N Y Acad Sci*. — 2013. — Vol. 1281. — P.106-22.
8. Павлов Ч.С., Глушников А.В., Пивакин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // *Врач*. — 2010. — № 12. — С.13-19.
9. Пивакин В. Т., Дранкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // — М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. — 20 С.
10. Камова А.Г., Маевская М.В., Пивакин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* — 2014. — Т.24. — №5. — С. 36-41.
11. Павлов Ч.С., Глушников А.В., Пивакин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // *Врач*. — 2010. — № 12. — С.13-19.
12. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Пивакин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // *Клиническая медицина*. — 2009. — Т. 87, № 11. — С.40-44.
13. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53, N 1: P.325-35.
14. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev*

Recent Clin Trials. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P.185-94

15. Grabowski G.A., Charnas L., Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. In: Scriver Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B., Kinzler K.W., Antonarakis S.E., Ballabio A., editors. *Metabolic and molecular bases of inherited disease – OMMBID*. New York: McGraw-Hill; 2012, www.ommbid.com.

16. Theilwall P.E., Smith F.E., Leavitt M.C., Canty D., Hu W., Hollingsworth K.G., et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance. *J Hepatol* 2013; 59:543-9.

17. Abello F., Guardamagna O., Baracco V., Bonardi R. The treatment of cholesteryl storage disease (CESD) by ezetimibe monotherapy. *Atheroscler Suppl* 2010; 11:28.

18. Burton B.K.1, Balwani M., Feillet F., Bari ć I., Burrow T.A., et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *N Engl J Med* 2015 Sep 10; 373(11):1010-20.

19. Кляритская И.А., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Возможности канцеропревенции с применением урсодезоксихолевой кислоты // Крымский терапевтический журнал. - 2015. № 2 (25). С. 18-23.

Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Г. Шахбазиди

Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, G. Shakhbazidi

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления

Резюме

Основные положения. Большинство внекишечных проявлений (ВП) воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) развиваются параллельно с кишечной активностью заболевания, за исключением анкилозирующего спондилита и увеита. До 50% пациентов с ВЗК имеют опыт, по крайней мере, одного ВП, которое может быть обнаружено до диагностики основного заболевания.

ВЗК возникают в результате взаимодействия генетических и экологических факторов. Патология наблюдается преимущественно в развитых странах, однако география быстро меняется. Точная этиология неизвестна, и, следовательно, этиологическая терапия пока не доступна. Маловероятно, что точный патогенез ВЗК будет понятен в ближайшее время, поэтому специалисты должны консультировать пациентов на основе имеющихся знаний.

До 30% пациентов с ВЗК имеют изменения в биохимических показателях печени. Следует обратить внимание на первичный склерозирующий холангит (ПХС), лекарственные поражения печени и болезни печени, ассоциированные с ВЗК. ПХС является наиболее распространенным заболеванием печени, специфическим для ВЗК, и может затронуть до 4-5% пациентов в некоторых географических районах.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени колеблется в пределах от 1,5% до 55% – при язвенном колите и от 1,5% до 39,5% – при болезни Крона.

Заключение. Таким образом, внекишечные поражения поджелудочной железы, печени и желчевыводящей системы при ВЗК требуют повышенного внимания терапевтов, гастроэнтерологов и хирургов. Своевременная и правильная диагностика осложнений со стороны гепатобилиарной системы, их адекватная терапия, безусловно, помогут улучшить прогноз и качество жизни больных ЯК и БК.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; главный внештатный федеральный гастроэнтеролог по Республике Крым и г. Севастополю Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Стилиди Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: aleandreeva1@gmail.com, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Шахбазиди Георгия, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: stylian@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, внекишечные проявления

Abstract

Most extra-intestinal manifestations (EIMs) run in parallel with intestinal disease activity, with the exception of ankylosing spondylitis and uveitis. Up to 50% of patients with inflammatory bowel disease (IBD) experience at least one EIM, which can present before IBD is diagnosed.

IBD is a lifelong disease arising from an interaction between genetic and environmental factors. Observed predominantly in the developed countries of the world, although the landscape is quickly changing. The precise etiology is unknown and therefore a causal therapy is not yet available. It is unlikely that the precise pathogenesis of IBD will be understood soon; therefore clinicians have to advise patients based on current knowledge.

Up to 30% of patients with IBD have altered biochemical liver tests. Primary sclerosing cholangitis (PSC), drug-induced liver injury, and liver disease independent of IBD should be considered. PSC is the most common liver disease specific to IBD, and may affect up to 4–5% of patients in some geographical areas. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease ranges between 1.5% to 55% in ulcerative colitis (UC) and 1.5% to 39.5% in Crohn's disease (CD).

Conclusion. Thus, the extra-intestinal lesions of the pancreas, liver and biliary system in IBD require attention internists, gastroenterologists and surgeons. Timely and correct diagnosis of complications in the hepatobiliary system, their adequate therapy will certainly help to improve the prognosis and quality of life in patients with UC and CD.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), продолжают оставаться одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии.

Уровень распространенности ВЗК значительно уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, однако по частоте осложнений, тяжести течения и летальности данные заболевания занимают во всем мире одно из ведущих позиций в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Растущий интерес к ВЗК обусловлен, прежде всего, тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения, остается неизвестной их этиология и недостаточно раскрыт патогенез.

Известно, что до 50% пациентов с ВЗК имеют опыт, по крайней мере, одного внекишечного проявления (ВП). Вероятность развития внекишечного проявления возрастает с увеличением длительность заболевания и у пациентов, у которых уже есть одно ВП.

Правильная и своевременная диагностика очень важна для успешного лечения. Однако своевременную диагностику затрудняет то, что ВЗК являются системными заболеваниями с крайне разнообразными симптомами. Иногда диагноз устанавливают только через несколько лет после появления первых симптомов.

Одной из наиболее уязвимых при ВЗК является гепатобилиарная система. Заболевания печени и желчных путей являются общими внекишечными проявлениями для ЯК и БК. Некоторые из вышеуказанных заболеваний гепатобилиарной системы являются доброкачественными и требуют только наблюдения, в то время как другие могут привести

к печеночной недостаточности и в дальнейшем к трансплантации печени.

Поражения печени при ВЗК условно разделяются на три основные группы (Табл. 1).

Первичный склерозирующий холангит и ВЗК

Изменения в биохимических показателях печени имеют 30% пациентов с ВЗК. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ), являясь наиболее распространенным заболеванием печени у больных ВЗК, наблюдается у 4-5% пациентов с данной патологией. В Северной Европе 70-80% пациентов с ПСХ имеют сопутствующий диагноз ВЗК. ПСХ чаще развивается при язвенном колите, чем при болезни Крона [1].

При обследовании пациентов должны быть исключены причины вторичного склерозирующего холангита, такие как инфекции, иммунодефицит, ишемия, заболевания поджелудочной железы или иммуноглобулин (Ig) G4 связанные заболевания. Симптомы ПСХ включают недомогание, зуд, лихорадку, озноб, ночную потливость и боль в правом верхнем квадранте живота.

Необходима высокая клиническая осведомленность для ПСХ, так как это заболевание часто проявляется бессимптомно при ВЗК. В некоторых случаях развиваются осложнения ПСХ (Табл. 2). У больных с холестазом, у которых вторичные причины склерозирующего холангита были исключены, диагноз ПСХ может быть подтвержден при магнитно-резонансной холангиографии.

При своевременной терапии прогноз благоприятный, с 5-летней выживаемостью 85%.

Поражения печени при ВЗК

№	Группа заболеваний	Заболевания
1	заболевания, обусловленные общим с ВЗК патогенетическим механизмом	• первичный склерозирующий холангит (ПСХ), • синдромы перекреста (overlap): ПСХ малых протоков/перихолангит и аутоиммунный гепатит/ПСХ, • IgG4-ассоциированный холангит, • первичный билиарный цирроз;
2	заболевания, возникающие вследствие структурных и физиологических изменений на фоне ВЗК	• желчнокаменная болезнь, • тромбоз воротной вены, • абсцесс печени, • гранулематозный гепатит, • амилоидоз;
3	заболевания, связанные с неблагоприятными эффектами медикаментозной терапии ВЗК	• лекарственно-индуцированный гепатит и цирроз печени, • реактивация вирусной инфекции гепатитов В и С, • лимфома печени (ассоциированная с приемом биологической терапии).

Больные ВЗК с сопутствующим ПСХ имеют более высокий уровень развития колоректального рака по сравнению с пациентами с ВЗК без ПСХ. Тотальный колит развивается у 55-95% пациентов с ПСХ и ХЗК.

В настоящее время имеется малая доказательная база в отношении терапии ПСХ. Рекомендуются средние дозы (15-20 мг/сут) урсодезоксихолевой кислоты. Следует избегать высоких доз урсодезоксихолевой кислоты (28-30 мг/сут). Анти-TNF терапия не изучена.

Существует острая необходимость в улучшении терапии; несколько терапевтических подходов (терапия желчными кислотами, антифибротическая терапия и применение антибиотиков) находятся на стадии изучения [2].

Единственной терапевтической стратегией, которая может вылечить ПСХ, является трансплантация печени.

В 2016 г. Европейской организацией по изучению ВЗК (European Crohn's and Colitis Organization) были приняты рекомендации по ведению пациентов данной группы (Таблица 3).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и ВЗК

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени колеблется в пределах от 1,5% до 55% при язвенном колите и от 1,5% до 39,5% при болезни Крона. Общая средняя распространенность составляет 23%.

Факторами риска НАЖБП при ВЗК являются метаболический синдром [6] и ВЗК-специфические факторы, такие как внутрибрюшные абсцессы, фистулы, тяжелые колиты, недостаточное питание, потеря белка и применение некоторых лекарственных препаратов (например, кортикостероидов или метотрексата).

НАЖБП реже встречается у пациентов, которые получали биологическую терапию антагонистами фактора некроза опухоли (анти-ФНО). Современная терапия нацелена на лечение заболевания кишечника и улучшение общего состояния питания пациента.

Лекарственное поражение печени и ВЗК

Лабораторный мониторинг показателей печени больным с ВЗК рекомендуется проводить каждые 1-3 месяца. Прием препаратов 5-амино-салицило-

Табл. 2

Осложнения ПСХ и ассоциированные заболевания

Осложнения ПСХ	ПСХ-ассоциированные заболевания
- холестаз, - холангит, - холецистолитиаз, - холангиокарцинома, - колоректальная карцинома, - остеопороз, - авитаминоз, - стеаторея - фиброз и стриктуры желчевыводящих путей	- аутоиммунные заболевания щитовидной железы - сахарный диабет 1 типа - целиакия

Поражения гепатобилиарной зоны у больных с ХВЗК: рекомендации ECCO, 2016 (European Crohn's and Colitis Organisation)

ECCO Утверждение	Содержание
Утверждение 7А	МРТ рекомендуется при постоянных или колеблющихся биохимических показателях холестаза, независимо от симптомов холестаза. Вторичный склерозирующий холангит должен быть исключен при диагностике ПСХ.
Утверждение 7В	При подозрении ПСХ и нормальных результатах МРТ у пациентов с ВЗК следует рассматривать проведение биопсии печени.
Утверждение 7С	Биопсия печени рекомендуется у пациентов с ПСХ с проявлениями аутоиммунного гепатита (АИГ) (например, увеличенные уровни трансаминаз, сывороточного IgG, соответствующие аутоантитела). При высоких сывороточных концентрациях IgG4 и/или повышенном отношении IgG4/IgG1 следует незамедлительно рассмотреть вопрос о IgG4-ассоциированном склерозирующем холангите. Ни одна терапевтическая стратегия не уменьшает временной промежуток до трансплантации печени, холангиокарциномы или смерти при ПСХ. Хотя урсодезоксихолевая кислота в дозе 15-20 мг/кг/сут улучшает биохимические показатели печени, более высоких доз следует избегать. Назначение кортикостероидов и/или иммунодепрессантов следует рассматривать у пациентов с признаками АИГ.
Утверждение 7Е	У больных с ПСХ с клиническими или радиологическими признаками стриктуры или холангиокарциномы, рекомендуется холангиопанкреатография с целью диагностики стриктур, поддающихся эндоскопической дилатации (с или без стентирования) и оценки цитологического образца. Рекомендуется профилактическое лечение антибиотиками.
Утверждение 7F	Пациентов с ПСХ в терминальной стадии заболевания печени или с изнурительными симптомами холестаза следует рассматривать для трансплантации печени. Трансплантация печени может быть рассмотрена у отдельных пациентов с холангиоцеллюлярной дисплазией при гистологическом исследовании.
Утверждение 7G	Колоноскопия для пациентов с ПСХ и ВЗК рекомендуется каждые 1-2 года после установления диагноза ПСХ. Рекомендуемой стратегией наблюдения является хромо-эндоскопия с целевой биопсией. У пациентов с ПСХ без признаков ВЗК колоноскопия рекомендуется каждые 5 лет.
Утверждение 7Н	Рекомендуется ежегодное ультразвуковое исследование для обнаружения поражения желчного пузыря. При подозрении на холангиокарциному МРТ/КТ должно быть выполнено незамедлительно.
Утверждение 7I	Помимо ПСХ, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника может развиваться неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственное поражение печени, тромбоз портальной и печеночных вен, абсцессы печени, амилоидоз печени и гранулематозный гепатит.
Утверждение 7J	Острый панкреатит ассоциируется с желчнокаменной болезнью, употреблением алкоголя, побочными эффектами препаратов (особенно азатиоприна и 6-меркаптопурина) и поражением двенадцатиперстной кишки при БК. Зарегистрированы случаи гранулематозного панкреатита. Боль при хроническом панкреатите редко встречается у пациентов с ВЗК. При контрастировании, наиболее часто встречаются аномалии протоков поджелудочной железы.

вой кислоты [5-ASA] редко приводит к развитию гепатита. Повышенные уровни аминотрансфераз наблюдается у 10% пациентов с ВЗК, принимающих метотрексат [3, 4].

Дополнительные факторы риска развития заболеваний печени (например, ожирение и употребление алкоголя) увеличивают риск метотрексат-индуцированного поражения печени [5]. Развитие фиброза печени наблюдается у 8,5% пациентов, получавших метотрексат [6]. Гепатотоксичность азатиоприна и 6-меркаптопурина варьирует от 3% до 15% [7].

Большинство случаев лекарственного поражения развиваются в течение первых нескольких месяцев терапии. Гепатотоксический эффект зави-

сит от дозы и проявляется с увеличением аминотрансфераз и/или показателей холестаза, которые возвращаются к норме после прекращения приема препарата [4, 6]. 81% пациентов с лекарственным поражением печени при приеме азатиоприна переносят 6-меркаптопурин.

Тромбоз воротной вены и ВЗК

Тромбоз воротной вены является серьезным осложнением ВЗК, которое чаще возникает в послеоперационном периоде. Развитию тромбоэмболических осложнений пациенты с ВЗК подвержены значительно чаще, чем популяция в целом. Тромбоз воротной вены и мезентериальный тромбоз, со-

гласно исследованиям клиники Мейо, встречается у 1,2% пациентов с ВЗК, при этом смертность от этого осложнения достигает 50%. Более высокая частота портального тромбоза наблюдается в раннем послеоперационном периоде у молодых женщин. Причины развития тромбоза портальных вен разнообразны.

Рекомендуется профилактика тромбозмболии во время госпитализации или обострений ВЗК. После установления диагноза необходимо лечение антикоагулянтами в соответствии с международными стандартами.

Амилоидоз печени и ВЗК

Вторичный амилоидоз печени – редкое осложнение ВЗК. Частота развития амилоидоза составляет 0,9% – при БК и 0,07% – при ЯК [9].

Многолетнее активное воспаление кишечника может привести к отложению амилоида в печеночных кровеносных сосудах и синусоидах.

Клинически вторичный амилоидоз печени может проявляться в виде бессимптомной гепатомегалии, чаще встречается у мужчин с толстокишечной локализацией БК и ЯК. Лечение основано на контроле активности воспалительного процесса в кишечнике, что приводит к уменьшению высвобождения белка острой фазы – сывороточного амилоида А. В настоящее время нет специфической терапии, кроме лечения основного заболевания (язвенного колита или болезни Крона). В качестве дополнительной терапии амилоидоза рекомендовано назначение колхицина 1,2-1,8 мг/сут [10].

Острый панкреатит и ВЗК

Заболеваемость острым панкреатитом составляет 4% – при БК и 1,5-2% – при ЯК. Клинические проявления и течение острого панкреатита при ВЗК подобны общепопуляционным.

Диагноз основывается на присутствии, по меньшей мере, двух из трех критериев: боли в верхних отделах живота, повышенное содержание сывороточной липазы, амилазы (в три раза выше верхней границы нормы), и изменениях в визуализации органов брюшной полости. Данные критерии иногда трудно применять при ВЗК, как боль в животе из-за панкреатита трудно отличить от боли при активном ВЗК [8]. Бессимптомное повышение липазы определяется у 7% пациентов ВЗК.

Хронический панкреатит и ВЗК

Патологические изменения протоков поджелудочной железы, такие как обструкция главного протока, тяжелые аномалии протоков или дилатация, обнаружены у 8% пациентов с БК и 16% с ЯК. Изменения панкреатического протока имеют от 7% до 77% пациентов с ПСХ [9].

Панкреатические аутоантитела встречаются у

одной трети больных БК и 4% ЯК. Аутоантитела коррелируют с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы [10].

Заключение

Таким образом, внекишечные поражения поджелудочной железы, печени и желчевыводящей системы при ВЗК требуют повышенного внимания терапевтов, гастроэнтерологов и хирургов. Своевременная и правильная диагностика осложнений со стороны гепатобилиарной системы, их адекватная терапия, безусловно, помогут улучшить прогноз и качество жизни больных ЯК и БК.

Литература

1. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R. The First European Evidence-based
2. Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease.
3. *Journal of Crohn's and Colitis* 2016. – P. 239–254.
4. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D., et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. *Am J Gastroenterol.* – 2012; – 107: 1409–1422.
5. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III) // *J Crohn's Colitis*. – 2014. – № 8: 31–44.
6. Максимова О.В. Подпання лікарських уражень печінки і цукрового діабету // *Крымский терапевтический журнал*. – 2011. – № 2. – С. 69-74
7. Кляритская П.А., Максимова Е.В. Особенности течения и типа лекарственных поражений печени, эффективности терапии у больных ревматологического профиля в зависимости от факторов риска // *Сучасна гастроентерологія*. – 2012. – № 2 (64). – С. 128-134
8. Кляритская П.А., Максимова Е.В., Стилиди Е.П. Возможности канцеропревенции с применением урсодезоксихолевой кислоты // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 18-23.
9. Кляритская П.А., Максимова Е.В. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 1 (24). – С. 58-65.
10. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-γ-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; 63: 567–577.
11. VanAssche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 63–101.
12. Кляритская П.А., Стилиди Е.П., Максимова Е.В. Морбидное ожирение и ассоциированная патология: алгоритм ведения больных // *Крымский терапевтический журнал*. – 2015. – № 1. – С. 43-48.

Сравнительная оценка материалов, используемых для консервативного лечения начальных форм пульпита и глубокого кариеса

Ю.М. Федотова, И.В. Фирсова, В.Ф. Михальченко, Д.В. Михальченко

Comparative assessment of materials used for the conservative treatment of early forms of pulpitis and deep caries

Yu.M. Fedotova, I.V. Firsova, V.F. Mikhhalchenko, D.V. Mikhhalchenko

ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия (400001, г. Волгоград пл. Павших борцов, 1)

Ключевые слова: глубокий кариес, пульпит, биологический метод лечения, CalciCur, Рутдент

Резюме

Целью настоящего исследования было оценить эффективность консервативного лечения пульпита и глубокого кариеса материалами «Рутдент» и «CalciCur».

Основные положения. Поиск наиболее эффективного метода лечения воспалительных заболеваний пульпы зуба у лиц разных возрастных групп сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день. В настоящее время наиболее распространёнными методами лечения воспаления пульпы является девитальная экстирпация. Однако, наиболее целесообразно при начальных признаках воспаления пульпы, проводить биологические (консервативные) методы лечения. Уникальная способность пульпы минерализоваться и, тем самым, защищать себя даёт основание для благоприятного прогноза сохранения её жизнеспособности. На современном стоматологическом рынке широко представлен перечень препаратов для консервативного лечения пульпита. Чаще всего это препараты на основе гидроксида кальция, которые наравне с множеством положительных качеств, обладают рядом недостатков. Благодаря представителям препаратов на основе оксидов кальция, кремния, алюминия и циркония, становится возможной благоприятная реализация биологического метода лечения пульпита. Авторами представлены результаты клинической апробации материалов «Рутдент» и «CalciCur» в процессе биологического метода лечения пульпита и глубокого кариеса у пациентов различных возрастных групп на различных этапах воспалительного процесса.

Заключение. Стоматологический материал «Рутдент» (Tehno Dent, Россия) обладает выраженным бактерицидным свойством, высокой биологической совместимостью, стимулирует образование дентинного мостика, непроницаем для бактерий.

Ключевые слова: глубокий кариес, пульпит, биологический метод лечения, CalciCur, Рутдент.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the conservative treatment effectiveness of pulpitis and deep caries

Федотова Юлия Михайловна, ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», 400001, г. Волгоград пл. Павших борцов, 1, e-mail: stomat2912@rambler.ru

Фирсова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», 400001, г. Волгоград пл. Павших борцов, 1

Михальченко Валерий Федорович, д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», 400001, г. Волгоград пл. Павших борцов, 1

Михальченко Дмитрий Валерьевич, д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, ФГБОУ ВО «Волгоградский Государственный медицинский университет», 400001, г. Волгоград пл. Павших борцов, 1

with materials «Outdent» and «Calicur».

Summary. Searching for the most effective method of treatment of inflammatory diseases of the tooth pulp in different age groups remains relevant today. Currently, the most common methods of treatment of pulpitis is devital extirpation. However, the most useful when the initial signs of inflammation of the pulp, is conducting of the biological (conservative) method of treatment. The unique ability of the pulp to mineralization and thereby to protect itself, gives rise to a favorable forecast to preserve its viability. Modern dental market is widely represented by a list of drugs for conservative treatment of pulpitis. Most often it is the products based on calcium hydroxide which, along with many positive qualities, have a number of shortcomings. It becomes possible favorable implementation of the biological method of pulpitis treatment thanks to the representatives of drugs on the basis of oxides of calcium, silicon, aluminum and zirconium. The authors presented results of clinical approbation of the material «Outdent» and «Calicur» in the process of biological treatment of pulpitis and deep caries in patients of different age groups at different stages of the inflammatory process.

Conclusion. The dental material «Outdent» (Tehno Dent, Russia) has a strong bactericidal properties, high biological compatibility, stimulates the formation of the dentinal bridge that is impervious to bacteria.

Keywords: deep caries, pulpitis, biological treatment, Calicur, Rodent.

Введение

В структуре основных причин обращений за стоматологической помощью от 20,6% до 46,3% занимают воспалительные заболевания пульпы зуба. Наиболее частой причиной развития пульпита являются микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, попадающие в пульповую камеру из кариозной полости через дентинные каналы [7, 8]. Основными возбудителями воспаления пульпы являются кокковые формы бактерий, в частности, гемолитические и негемолитические стрептококки, диплококки, стафилококки, грамположительные палочки, стрептобациллы, лактобациллы и дрожжевые грибы [14, 15].

Инфицирование пульпы возможно также ретроградным путем из глубокого пародонтального кармана, гайморовой пазухи при ее воспалении, остеомиелите, либо периодонтите в рядом стоящем зубе. Возможно проникновение инфекции в пульпу по кровеносным и лимфатическим путям при острых инфекционных заболеваниях [1, 2, 3].

Диагноз «пульпит» в структуре стоматологической заболеваемости занимает второе место после неосложнённого кариеса.

Трудоёмкое лечение пульпита отнимает значительный объём рабочего времени в ежедневной деятельности врача-стоматолога. Лечение пульпита требует определенных экономических затрат со стороны пациента, а характерная интенсивная боль, связанная с патологией пульпы зуба, приносит большие страдания пациенту, снижая качество его жизни [4, 9].

Одной из основных причин развития верхушечного периодонтита, как правило, является некачественное лечение корневых каналов на этапе лечения пульпита. В конечном итоге, данные осложнения приводят к потере зубов, патологии желудочно-кишечного тракта [5, 6].

Выбор метода лечения пульпита обусловлен рядом факторов, в том числе сроками обращения, объемами диагностических манипуляций, направ-

ленных на выявление воспалительных процессов в пульпе, при лечении кариеса, соматическим статусом пациента, оснащённостью лечебного учреждения [10].

При этом, основными при лечении пульпита, в том числе начальных (обратимых) форм, являются методики, сопровождающиеся полным удалением пульпы.

Полное удаление пульпы, как правило, неблагоприятно сказывается на свойствах зуба – нарушение защитной, трофической и пластической функции, приводит к потере функциональной значимости зуба, развитию осложнений в периапикальных тканях и, в последующем, к потере зуба, что может расцениваться как неблагоприятный исход лечения [13].

Несмотря на целесообразность проведения биологического метода лечения пульпита, особенно на начальных этапах патологического процесса, случайном вскрытии полости зуба у пациентов разных возрастных групп без отягощающей соматической патологии, данный метод не занял доминирующей позиции среди других видов лечения пульпита [11, 12].

Уникальная способность пульпы минерализоваться и, тем самым, защищать себя даёт основание для оптимистичного прогноза сохранения её жизнеспособности.

Известно, что быстрого восстановления жизнедеятельности пульпы после краткосрочной воспалительной реакции необходимо учитывать бактериальный фактор. Чаще всего в качестве повязки рекомендуется использовать гидроксид кальция, который оказывает: 1) бактерицидное действие; коагуляцию и растворение некротизированных тканей; 2) предотвращает резорбцию костной ткани; 3) индуцирует формирование остеоцементного апикального барьера; 4) стимулирует образование дентинного мостика (при прямом покрытии пульпы) [14].

В тоже время кальцийсодержащие препараты

имеют ряд недостатков: 1) рассасывание материала во влажной среде; 2) снижение эффективности при контакте с воздухом вследствие частичной карбонизации.

Новые возможности для биологического метода лечения пульпитов представил материал «ProRoot, МТА» (Dentsply). Основа материала – портландцемент (смесь силикатов кальция, кальцийсодержащие соединения алюминия и железа). Однако высокая стоимость препарата делает недоступным эффективный метод лечения для пациентов в бюджетных лечебно-профилактических учреждениях.

Фирмой «Tehno Dent» (Россия) был разработан стоматологический материал «Рутдент», который является аналогом МТА, но предназначен в качестве более доступного в ценовом аспекте аналога по применению «ProRoot, МТА». Порошок стоматологического материала «Рутдент» содержит оксиды кальция, кремния, алюминия и циркония. При отверждении окись кальция, взаимодействуя с дистиллированной водой, превращается в гидроокись кальция, обеспечивающую высокую щелочность среды (рН 12,8). Затем аморфная гидроокись кальция, реагирует с оксидами кремния и алюминия, образуя активные силикаты, чем упрочняет матрицу цемента. Образующийся щелочной цемент обладает бактерицидными свойствами и стимулирует процессы апексогенеза при лечении зубов с несформированными корнями, прекращает резорбцию костной ткани, стимулирует образование вторичного дентина при лечении кариеса. Материал обладает высокой биосовместимостью, низкой растворимостью и высокой механической прочностью [7,8].

Цель исследования

Провести сравнительную оценку эффективности консервативного лечения начальных форм пульпита и глубокого кариеса при использовании материалов «CalciCur» и «Рутдент».

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в клинике стоматологии ВолгГМУ. После получения добровольного информированного согласия пациентов на лечение нами было проведено обследование и лечение 60 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет для лечения пульпитов и глубокого кариеса биологическим методом. Гендерная выборка пациентов проводилась произвольно в порядке обращаемости. Все пациенты были разделены на 2 группы по 30 человек. Рентгенологическое исследование проводилось как до, так и после применения исследуемых препаратов.

Основными критериями выбора для проведения биологического метода лечения пульпита и глубокого кариеса являлись:

1. случайное вскрытие пульпы при механической обработке кариозной полости;
2. клиника начальных форм пульпита или гиперемии пульпы при отсутствии жалоб на боли от температурных и химических раздражителей длительного характера;
3. отсутствие жалоб на самопроизвольные боли;
4. отсутствие дискомфорта при накусывании на зуб;
5. отсутствие рентгенологически определяемых изменений в периапикальных тканях;
6. при объективном осмотре полости рта исключение генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени тяжести, пародонтального кармана в области зуба;
7. возраст пациента не старше 45 лет.

Всем пациентам до лечения была проведена электроодонтодиагностика (ЭОД). Пациентам 1 группы сравнения при биологическом методе лечения использовался материал «Рутдент». Всего было вылечено: 3 зуба (10%) со случайно вскрытой пульпой при лечении кариеса; 22 зуба (73,3%) – с острым очаговым пульпитом и гиперемией пульпы (обратимым пульпитом по другим классификациям) и 5 зубов (16,7%) с диагнозом глубокий кариес.

При лечении биологическим методом пульпита и глубокого кариеса пациентам 2 группы сравнения мы использовали материал «CalciCur». Было вылечено: 4 зуба (13,3%) со случайно вскрытой пульпой при лечении кариеса; 7 зубов (23,3%) с диагнозом глубокий кариес и 19 зубов (63,3%) – с острым очаговым пульпитом и гиперемией пульпы.

Методика лечения включала следующие этапы. После обезболивания причинного зуба проводилось препарирование кариозной полости и медикаментозная обработка 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Стоматологический материал «Рутдент» смешивали при комнатной температуре 18-23°C на сухой пластине в течение 1 минуты порошок с дистиллированной водой в соотношении 3:1 до получения пластичной массы (согласно инструкции).

Затем пациенту 1 группы сравнения тонким слоем (0,5 мм) на дно кариозной полости накладывали и прижимали тугим, стерильным ватным шариком лечебную прокладку из материала «Рутдент». Отверждение материала происходит в течение 10 минут (окончательная полимеризация в течение 24 часов). Пациентам 2 группы сравнения на дно кариозной полости накладывали тонкими слоями до получения желаемой толщины препарат «CalciCur». Каждый слой тщательно просушивается с применением потока воздуха. После наложения лечебного материала заканчивали работу постановкой временной пломбы.

Во второе посещение (через 7-10 дней) прово-

дили контроль электровозбудимости пульпы и при отсутствии отрицательной динамики проводили реставрацию коронки зуба с использованием изолирующей прокладки «Витремер» и пломбы из фотокомпозита.

Контрольный осмотр проводили через 1, 3, 6 и 12 месяца с обязательным проведением ЭОД и прицельной рентгенограммы.

Результаты исследования и их обсуждение

Критериями эффективности биологического метода лечения пульпита и глубокого кариеса на разных этапах наблюдения явились: 1) отсутствие жалоб или наличие незначительной, кратковременной реакции на температурный раздражитель; 2) безболезненная перкуссия; 3) данные прицельного рентгенографического исследования (определение изменений в периапикальных тканях); 4) данные ЭОД (не должно превышать 10-12мкА).

Оценка указанных показателей на всех этапах наблюдения свидетельствовала, что положительная динамика и хорошие исходы лечения достигнуты при лечении 27 зубов (90%) материалом «Рутдент» пациентов 1 группы сравнения. В 3-х случаях (10%) исходы лечения были оценены нами как неудовлетворительные. Осложнения проявлялись в виде самопроизвольных ноющих болей, усиливающихся болей от раздражителей, болей при накусывании на вылеченный зуб (у 2-х пациентов). У одного пациента была достигнута гибель пульпы – без каких-либо клинических признаков и жалоб со стороны пациента. Данное осложнение мы отмечаем через 6 месяцев по результатам ЭОД и рентгенологического исследования (расширение периодонтальной щели). Причинами, на наш взгляд могли быть ошибки диагностики, некачественно проведенная медикаментозная обработка кариозной полости или ошибки при наложении лечебной повязки.

Оценка показателей результатов лечения пациентов 2 группы сравнения свидетельствовала об успехе лечения 20 зубов (66,7%), где накладывали препарат «Calciсur». Неудовлетворительный результат лечения был в 10 случаях (33,3%) с диагнозом «обратимый пульпит». Причинами данных осложнений могут быть, помимо выше указанных причин, и недостатки кальцийсодержащих материалов (вследствие рассасывания во влажной среде и частичной карбонизации при контакте с воздухом).

Выводы

Применение материала «Рутдент» при лечении пульпита и глубокого кариеса биологическим методом оказалось более эффективным, чем материалом «Calciсur». Использование материала «Рутдент» в клинике не вызывает трудностей как при замешивании, так и при наложении в правильно подготовленную полость. Необходимым условием

успешного исхода лечения является грамотное информирование пациента о направленности лечебных мероприятий.

Таким образом, материал «Рутдент» показал более высокую эффективность, чем материал «Calciсur».

Литература

1. Македонова Ю.А., Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Федотова Ю.М., Тригос Н.Н. Сравнительный анализ показателей микроциркуляции при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний полости рта // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 80-83.
2. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В., Поройский С.В. Эффективность стоматологического лечения пациентов с красным плоским лишаем слизистой полости рта // Пародонтология. – 2016. – Т. 21. – № 2 (79). – С. 61-64.
3. Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В., Федотова Ю.М. Лазерная доплеровская флоуметрия при заболеваниях слизистой полости рта // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 51.
4. Михальченко А.В., Федотова Ю.М., Михальченко В.Ф., Медведева Е.А. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая: перспективы нового подхода к терапии и прогнозу // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 80-83.
5. Михальченко А.В., Михальченко Д.В., Федотова Ю.М., Медведева Е.А. Эффективность применения лекарственных препаратов при лечении гиперестезии зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 34.
6. Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В., Федотова Ю.М., Димитрова М.С., Веремеенко Т.В. Клиническая эффективность ополаскивателя «Листерин» в комплексном гигиеническом уходе за полостью рта // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – С. 12.
7. Михальченко В.Ф., Михальченко А.В., Антипова О.А., Федотова Ю.М., Жидовинов А.В. Эффективность применения метода фотоактивируемой дезинфекции и материала «CALCICUR» при лечении глубокого кариеса // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1. – С. 1287.
8. Михальченко В.Ф., Фирсова И.В., Федотова Ю.М., Михальченко Д.В. Эффективность консервативного лечения посттравматического одонтогенного неврита нижнечелюстного нерва // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 130.
9. Михальченко В.Ф., Михальченко Д.В., Федотова Ю.М., Димитрова М.С., Веремеенко Т.В. Клиническая эффективность ополаскивателя «Листерин» в комплексном гигиеническом уходе за полостью рта // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1. – С. 12.
10. Михальченко В.Ф., Фирсова И.В., Федотова Ю.М., Михальченко А.В., Михальченко Д.В. Новый подход к терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (афтоз сеттона) с применением метода фотоактивируемой дезинфекции и иммуномодулятора галавит // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 180.
11. Михальченко Д.В., Федотова Ю.М., Михальченко В.Ф. Сравнительная характеристика лечебно-профилактических средств «асепта» и «листерин total care» при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 84-87.
12. Федотова Ю.М., Македонова Ю.А., Поройский С.В., Фирсова И.В. // Современные аспекты лечения эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 108.
13. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф., Федотова Ю.М., Михальченко Д.В. Гирудотерапия в стоматологии // Инструктивно-методическое письмо для врачей-стоматологов / Волгоград, 2015.
14. Фирсова И.В., Федотова Ю.М., Михальченко В.Ф., Медведева Е.А. Эффективность лечения постпломбировочных болей с применением гирудотерапии и лазеротерапии // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 139-141.
15. Фирсова И.В., Федотова Ю.М., Михальченко В.Ф., Димитрова М.С., Веремеенко Т.В., Бакланова А.А. Комплексный подход устранения галитоза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3-1. – С. 100-102.

Применение питавастатина в реальной клинической практике. Оптимальное соотношение пользы и риска.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

Application of pitavastatin in actual clinical practice. Optimal ratio of benefits and risks.

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Y. Turna

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, дислипидемии, питавастатин

Резюме

Применение питавастатина в реальной клинической практике. Оптимальное соотношение пользы и риска.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

В лечении дислипидемий самым эффективным и безопасным классом препаратов остаются статины. В Республике Крым накоплен клинический опыт использования препарата питавастатин, который был зарегистрирован в Украине в 2013 году под торговым названием Ливазо (Recordati, Италия).

Цель работы: Оценить динамику липидного спектра при назначении питавастатина у больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Материал и методы:

Было обследовано 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет с гиперлипидемией и высоким или очень высоким абсолютным риском 10-летней коронарной смерти. У 12 больных, включенных в исследование, был установлен диагноз гипертонической болезни, у 8 – ИБС, стабильной стенокардии напряжения, у 9 – ИБС, постинфарктного кардиосклероза. У всех участников была выявлена дислипидемия, с уровнем общего холестерина (ОХС) в плазме крови > 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л. Отобранные пациенты до включения в исследование в течение 2 и более месяцев принимали генерические аналоги аторвастатина в дозе 20-40 мг или розувастатина в дозе 10-20 мг. Основным критерием включения в исследование было отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз генерических аналогов аторвастатина и розувастатина. В связи с невозможностью достичь целевых уровней ли-

Лутай Юлия Александровна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Крючкова Ольга Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: kryuchkova62@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Турна Эльвира Юсуфовна Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

пидов эти препараты были отменены и назначен Ливазо в дозе 2 мг или 4 мг в течение 8 недель. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛПНП. Стартовая доза составляла 2 мг, дозу 4 мг принимали больные, у которых уровень ХС ЛПНП следовало снизить больше, чем на 50%. До и через 2 месяца после начала лечения определялись уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель после начала приема питавастатина, наиболее выраженный гиполипидемический эффект был получен в отношении снижения уровня ОХС, ХС ЛПНП. Также лечение питавастатином обеспечивает постоянное и значительное, повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем и оказывает длительное положительное влияние на содержание и других атерогенных липидов, в частности триглицеридов.

При оценке безопасности препарата побочных эффектов не зарегистрировано, уровень трансаминаз статистически значимо не изменился, отмены препарата не требовалось.

Таким образом, питавастатин эффективен в достижении целевых значений липидного спектра крови у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска за счет статистически значимого снижения уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, повышения уровня ХС ЛПВП. При недостаточном гиполипидемическом эффекте на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина дальнейшее лечение питавастатином позволило достигнуть целевые уровни ХС ЛПНП у 23 (79,3%) пациентов. Применение питавастатина в исследовании не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, дислипидемии, питавастатин

Summary

Application of pitavastatin in actual clinical practice. Optimal ratio of benefits and risks.

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Y. Turna

In the treatment of dislipidemij the most effective and safest class of drugs remain statins. Republic of Crimea has accumulated clinical experience using the drug pitavastatin, which was registered in Ukraine in the year 2013 under the trade name Livazo (Recordati, Italy).

Aim of article: to assess the dynamics of lipid spectrum in the appointment of pitavastatina among patients with high and very high cardiovascular risk, who have not reached the target levels of low density lipoprotein cholesterol treatment with generic analogs of atorvastatin and rosuvastatin.

Materials and methods: 29 patients (15 men and 14 women) between the ages of 35 to 65 years with hyperlipidaemia, high or very high absolute risk 10-year coronary death were examined. 12 patients included in the study, was diagnosed of hypertension, 8-ischemic heart disease, stable stenocardia voltage, 9-ischemic heart disease, cardiosclerosis postmyocardial infarction.

All participants have identified the Dyslipidemia, with levels of total cholesterol (OCHS) in plasma > 5, 5 mmol/l, CHOLESTEROL LDL > 3 mmol/l Selected patients included in the study had been taking the generic equivalent of atorvastatin dose of 20-40 mg or rosuvastatin at a dose of 10-20 mg. for 2 or more months. The main criterion for inclusion in the study was the absence of a target LDL CHOLESTEROL level amid maximum dose generic portable analogues of atorvastatin and rosuvastatin.

Because it was inabile to achieve target levels of lipids, these drugs have been cancelled and Livazo at a dose of 2 mg or 4 mg for 8 weeks was appointed. Initial dose depended on the initial level of LDL CHOLESTEROL. The starting dose was 2 mg. The patients whose LDL cholesterol levels should be decreased by more than 50% took 4 mg dose. Before and 2 months after the start of treatment the levels of total cholesterol, LDL CHOLESTEROL, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides.

Results and discussion: In 8 weeks after the start of the pitavastatin taking, the best lowering effect was obtained in reducing levels of LDL CHOLESTEROL, high density lipoprotein cholesterol, Pitavastatin also provides a constant and significant increase in the level of HDL CHOLESTEROL among patients with low baseline levels and provides long-lasting positive impact on the content of others atherogenic lipid and including triglycerides.

When assessing the safety of the drug side effects is not registered, the transaminase level statistically significantly unchanged, preparation is not required.

Thus, pitavastatin is effective in achieving the target indicators of blood lipid spectrum among patients with high and very high cardiovascular risk by a statistically significant reduction in the level of OCHS, TG and LDL CHOLESTEROL, raising HDL CHOLESTEROL.

Insufficient hypolipidemic effect of treatment with generic analogs of atorvastatin and rosuvastatin further pitavastatin treatment has allowed to achieve target levels of LDL CHOLESTEROL (79.3%) among 23 patients. use of pitavastatin in the study had not been accompanied by a clinically significant side effects.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk, Dyslipidemia, pitavastatin

Российская Федерация занимает одно из лидирующих мест в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При этом часто поражаются лица трудоспособного молодого и среднего возраста. Избыточная смертность объясняется, в первую очередь, высокой распространенностью факторов риска атеросклероза, основным из которых являются дислипидемии.

В октябре 2016 года были представлены обновленные европейские рекомендации по лечению дислипидемий. Согласно данному документу, пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуются целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л или 50% снижения его уровня, если исходные значения находятся в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л. Для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевые значения ХС ЛПНП должны быть менее 2,6 ммоль/л или 50% снижения его уровня, если исходные значения находятся в диапазоне 2,6-5,2 ммоль/л. Для пациентов с умеренным или низким риском уровень ХС ЛПНП - менее 3 ммоль/л. [2].

В лечении дислипидемий самым эффективным и безопасным классом препаратов остаются статины. Назначать статины рекомендуется вплоть до максимальной рекомендованной дозы или максимально переносимой дозы для достижения целевого уровня показателей липидного обмена [2].

С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

Питавастатин впервые введен в клиническую практику в 2003 году в Японии для лечения первичной или смешанной дислипидемии. В Республике Крым накоплен клинический опыт использования препарата питавастатин, который был зарегистрирован в Украине в 2013 году под торговым названием Ливазо (Recordati, Италия). Молекула питавастатина содержит циклопропиловую группу, что обеспечивает эффективное ингибирование ГМГ-

КоА-редуктазы и выраженный гиполипидемический эффект. Питавастатин обладает способностью хорошо абсорбироваться, умеренной липофильностью и наивысшей в своей группе биодоступностью (>60%), что в клиническом отношении означает возможность использования меньших доз для достижения таких же эффектов, как и при применении высоких доз других статинов [3].

В исследованиях установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдается при назначении питавастатина в значительно более низких дозах [4].

Цель работы

Оценить динамику липидного спектра при назначении питавастатина у больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, не достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «7 городская клиническая больница», г. Симферополь. В нем принимали участие 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин) в возрасте 35-65 лет. У 12 больных, включенных в исследование, был установлен диагноз Гипертонической болезни, у 8 – ИБС, стабильной стенокардии напряжения, у 9 – ИБС, постинфарктного кардиосклероза. У всех участников была выявлена дислипидемия, с уровнем общего холестерина (ОХС) в плазме крови > 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л. Отобранные пациенты до включения в исследование в течение 2 и более месяцев принимали генерические аналоги аторвастатина в дозе 20-40 мг или розувастатина в дозе 10-20 мг. Основным критерием включения в исследование было отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз генерических аналогов аторвастатина и розувастатина.

Табл. 1

Показатели липидного спектра в начале исследования (М±m)

Показатель	Мужчины n=15	Женщины n=14
ОХС ммоль/л	5,96±0,10*	5,98±0,08
ХС ЛПВП ммоль/л	0,95±0,05*	1,02±0,02
ХС ЛПНП ммоль/л	3,62±0,12*	3,65±0,11
ТГ ммоль/л	2,14±0,07*	2,09±0,06

Табл. 2

Динамика показателей липидного профиля через 2 месяца лечения

Показатель	Мужчины n=15	Женщины n=14
ОХС ммоль/л	4,45±0,08*	4,37±0,08*
ХС ЛПВП ммоль/л	1,23±0,05*	1,31±0,02*
ХС ЛПНП ммоль/л	1,92±0,12*	1,88±0,11*
ТГ ммоль/л	1,64±0,07*	1,56±0,06*

Примечание: * – различия статистически значимы (P< 0,05).

Динамика биохимических показателей крови на фоне лечения

Показатель	Мужчины n=15		Женщины n=14	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ, МЕ/л	28,09± 0.06	28,26± 0.07	28,26± 0.05	28,71± 0.06
Глюкоза, ммоль/л	4,67± 0.02	4,52± 0.02	4,54± 0.07	4,63± 0.06

В дальнейшем использовался питавастатин в дозе 2 мг или 4 мг в течение 8 недель. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛПНП. Стартовая доза составляла 2 мг, дозу 4 мг принимали больные, у которых уровень ХС ЛПНП следовало снизить больше, чем на 50%. До и через 2 месяца после начала лечения определялись уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. На всем протяжении исследования больные соблюдали гипополипидемическую диету, получали базовую терапию кардиоваскулярного заболевания с использованием антиангинальных, гипотензивных препаратов и дезагрегантов.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В начале исследования всем участникам, независимо от дозы препарата, которую они принимали, было проведено определения уровня липидов в плазме крови. Результаты приведены в таблице 1.

Через 2 месяца после приема питавастатина отмечалось достоверное улучшение липидного спектра (Табл. 2).

При лечении питавастатином, в нашей работе, как и в других исследованиях, наиболее выраженный гипополипидемический эффект был получен в отношении снижения уровня ОХС (с $5,96 \pm 0,10$ до $4,45 \pm 0,08$ ммоль/л, $P < 0,05$ у мужчин и с $5,98 \pm 0,08$ до $4,37 \pm 0,08$, $P < 0,05$ у женщин). Уровень ХС ЛПНП снизился с $3,62 \pm 0,12$ до $1,92 \pm 0,12$, $P < 0,05$ у мужчин и с $3,65 \pm 0,11$ до $1,88 \pm 0,11$, $P < 0,05$ у женщин. В целом на фоне лечения питавастатином целевые уровни ХС ЛПНП удалось достигнуть у 23 (79,3%) пациентов. Достигнутое достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП через небольшой срок от начала лечения позволяет проводить эффективную профилактику возникновения кардиоваскулярных событий в последующем.

Известно, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [5], поэтому задачами терапевтической стратегии должно быть не только снижение уровня ХС ЛПНП, но и нормализация уровня ХС ЛПВП. По данным Teramoto T. et al. [6], лечение питавастатином обеспечивает постоянное и значительное, почти на 30%, повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем и оказывает длительное положительное влияние на содержание и других атерогенных ли-

пидов, в частности триглицеридов. В нашем исследовании отмечено достоверное увеличение уровня ЛПВП с $0,95 \pm 0,05$ до $1,23 \pm 0,05$, $P < 0,05$ у мужчин и с $1,02 \pm 0,02$ до $1,31 \pm 0,02$, $P < 0,05$ у женщин, а также снижение уровня ТГ с $2,14 \pm 0,07$ до $1,64 \pm 0,07$, $P < 0,05$ у мужчин и с $2,09 \pm 0,06$ до $1,56 \pm 0,06$, $P < 0,05$ у женщин. Полученные нами данные совпадают с данными литературы.

Как известно, безопасность – один из важнейших критериев выбора препаратов. На фоне применения питавастатина оценивались уровни АЛТ и глюкозы крови. В нашем исследовании на фоне лечения питавастатином в течение 2 мес. побочных эффектов не зарегистрировано, уровень трансаминаз и глюкозы статистически значимо не изменился, отмены препарата не требовалось (таблица 3). По данным литературных источников, кроме характерной для питавастатина низкой частоты побочных эффектов, этот статин менее подвержен риску лекарственных взаимодействий, что объясняется метаболизмом цитохромом CYP2C9, в отличие от других статинов, которые метаболизируются через цитохромную систему CYP450 [7].

Таким образом, питавастатин эффективен в достижении целевых значений липидного спектра крови у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска за счет статистически значимого снижения уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, повышения уровня ХС ЛПВП. При недостаточном гипополипидемическом эффекте на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина дальнейшее лечение питавастатином позволило достигнуть целевые уровни ХС ЛПНП у 23 (79,3%) пациентов. Применение питавастатина в исследовании не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

Литература

1. Вишневецкий А.Г. Смертность в России: несостоявшаяся вторая эпидемиологическая революция. Демографическое обозрение. 2014;Т.1, № 4: 5–40.
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal.2016; 37 (47): 3483-3485
3. Catapano A.L. Pitavastatin — pharmacological profile from early phase studies. Atheroscler Suppl. 2010;12: 37.
4. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Drugs.2012;V.72.№4:565-84
5. Mao Y., Yu J.M., Zhan Y.Q. et al. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012; 92(14): 968-973.
6. Teramoto T., Shimano H., Yokote K. et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(5): 817-828.
7. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. From Clinical Lipidology.2012; V. 7, N3: 3-9

Право человека на охрану здоровья, как социально-правовой феномен

М.Н. Гуренко-Вайцман, А.В. Юриста

Human right to health as a social-legal phenomenon

M.N. Gurenko-Vajcman, A.V. Jurista

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: здоровье, общественные отношения, ценности прав, правовая среда, гарантии прав человека, право на жизнь

Резюме

Рассматриваются проблемы современного понимания права человека на охрану здоровья, как социально-правового феномена. Значение данного права для обеспечения других прав и свобод человека.

Анализируются потребности формирования благоприятной социальной и правовой среды, механизма обеспечения и защиты права человека на охрану здоровья. Исследуется взаимообуславливающий характер связи права человека на здоровье и его права на жизнь.

В статье выделяются определенные черты, которые характеризуют онтологическую сущность права человека на здоровье, как определенного социально-правового феномена. Раскрываются возможности подхода к правовой регламентации данного права человека, в том числе и как конституционной категории. А так же раскрываются специфические черты, которые характеризуют онтологическую сущность права человека на здоровье, как определенного социально-правового феномена.

Ключевые слова: здоровье, общественные отношения, ценности прав, правовая среда, гарантии прав человека, право на жизнь.

Abstract

Problems of modern understanding of human right to health as a social-legal phenomenon have been considered as this right is of significance to provide people with other rights and freedoms.

Necessity to form a favorable social and legal environment and mechanisms to provide and protect the human right to health have been analyzed. An interdependent character of connections between the human right to health and the right to life has been studied.

The article distinguishes certain features characterizing ontological essence of the human right to health as a specific social-legal phenomenon. Possible approaches to legal regulation of the given human right, as a constitutional category in particular, have been revealed.

Key words: health, social relationship, right valuables, legal environment, human right guarantees, right to life.

Гуренко-Вайцман Марина Николаевна, доктор юридических наук, профессор, кафедра государственного управления в сфере охраны здоровья ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 1295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Юриста Александр Владимирович, кандидат юридических наук, доцент, зав. кафедрой государственного управления в сфере охраны здоровья ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, 1295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Права и свободы человека и гражданина, рассматриваемые как современное политико-правовое явление – продукт новой и новейшей истории. История эволюции идей о правах и свободах человека свидетельствует, что они являются не только общечеловеческими ценностями, но и оказали ведущее влияние на формирование современных государственных, правовых, общественных отношений. Внесли вклад в развитие качественно нового общечеловеческого общения, основанного на признании достоинства личности и ее свободы, на принципах гуманизма и толерантности, равенства и не дискриминации. Эволюция ценностей прав и свобод человека доказала, что права человека по своему смысловому содержанию являются реальной категорией общественно-политической жизни, влияющие на их развитие и трансформацию.

Развитие общественно-правовых отношений в современных условиях характеризуется все большим вниманием к правам и свободам человека, признанием их исключительной важности, естественности и неотъемлемости, соответствия человеческой природе. Нарушение и ущемление прав и свобод человека существенно влияет на развитие каждой отдельной личности в целом, гражданского общества и государства.

Права человека – феномен мировой культуры и духовности человека. Они являются проявлением жизненно важных нужд и интересов человека, а также специфических отношений в системе человека, общество, государство. Права человека – это основа человеческого существования и сосуществования в современном человеческом сообществе.

При этом, демократизм любого общества невозможен без действительной реализации прав и свобод для каждого члена социума. Ценность прав человека заключается в том, что они оказывают воздействие воспитанию каждой личности и общества в целом, отождествляют своим содержанием морально-этическое лицо государства.

Права и свободы человека – это, прежде всего цивилизационные ценности, созданные системой философских, мировоззренческих представлений о предназначении человека, смысле жизни, его места и роли в сообществе других людей. Понимание современной quintessence прав и свобод невозможно без анализа предыдущего опыта толкования этих категорий в разные исторические эпохи. Именно философско-правовое наследие и практический опыт прошлого дает возможность привести лучшие ее достижения в современную государственно-правовую реальность.

Права и свободы человека, как сложное и многогранное явление, было и является предметом научных исследований в разных аспектах и проявлениях. Научное наследие составляют труды классиков в области теории права, социологии, этики, истории, медицины, сформировавших и обосновавших фундаментальные и общетеоретические идеи о правах и свободах человека. Современное развитие право-

логических знаний основано на теоретической базе понимания отдельных видов прав и свобод, на обосновании механизмов их обеспечения и защиты, необходимости ориентации национального права на гарантии прав, свобод и интересов граждан, созданной известными учеными и практиками, такими как М. Витрук, Л. Воеводин, В. Кудрявцев, З. Кузнецов, А. Мовчан, В. Сальников, Л. Тиунова, Б. Топорнин и другие. В том числе и теоретико-методологические обоснования формирования системы правозащитной деятельности, созданной результатами научных поисков С. Алексеева, В. Карташова, В. Копейчикова, Б. Лазарева, А. Пиголкина и других ученых. Рассматривая право человека на охрану здоровья и медицинскую помощь, следует подчеркнуть, что вопросы его реализации и защиты исследовались рядом авторов: М. Малеиной, А. Тихомировым, С. Тихоновой, С. Стеценко, М. Федоровой, О. Щепиным, Г. Романовским, В. Сальниковым, Ю. Сергеевым, Б. Юдиным, Н. Герасименко и др.

Однако, многогранная и плодотворная работа ученых не исчерпала всего предметного поля исследований проблематики прав и свобод человека, в том числе и права на охрану здоровья, которое постоянно обогащается реалиями развития современной науки и практики.

Так, примером можно привести право человека на охрану здоровья, которое современным конституционным правом не только признано, но и введено в систему конституционных прав и свобод человека и гражданина [1].

Но для того чтобы конституционно закрепленное право обрело свое фактическое воплощение, необходимым является формирование благоприятной социальной и правовой среды, а также создание реальных средств и способов его реализации. Речь идет об объективных и субъективных факторах, конкретных средствах и способах обеспечения права человека на охрану здоровья.

При этом, формирование сущностного понимания права человека на охрану здоровья, создают трансформационные процессы порождения юридических прав и обязанностей субъектов права, определяют границы их возможностей и интересов, вырабатывают общеобязательные правила поведения, а «государство и другие субъекты будут иметь обязанность их соблюдать, гарантировать» [2]. Такое феноменологическое восприятие сути права человека на охрану здоровья и его значение для жизни каждого человека, общества и государства в целом, создают предпосылки необходимости его безусловного обеспечения, и «порождают основную обязанность государства по целенаправленной деятельности по его реализации, их охране и защите» [3].

Следует подчеркнуть, что объективность существования такого блага человека как «здоровье», породило возникновение у человека права на него. Речь идет о потребностях в наличии определенных правовых регуляторов, направленных на создание

условий сохранения и укрепления здоровья. При этом, здоровье для человека не выступает самостоятельной целью интересов, в основном, как один «из главных критериев полноценной жизни человека, условием «качества жизни» [4]. То есть, такая природная взаимосвязь жизни и здоровья человека, порождает правовую триаду социально-правового сосуществования двух прав человека – права «на жизнь» и права «на охрану здоровья», на принципах единства цели, взаимной зависимости и взаимного влияния. Действие которой реализуется в виде самостоятельного механизма обеспечения и защиты для каждого права, но объединенных единой целью. А обеспечения конкретного права, непосредственно влияет на жизнедеятельность другого права. Что в свою очередь предопределяет зависимость «качественных показателей» конкретного права от качества функционирования другого.

Не вызывает сомнения тот факт, что взаимосвязь права на жизнь можно проследить практически с любым правом и найти его прямое или косвенное влияние. Однако существует ряд прав, связанных с правом на жизнь настолько тесно, что без соблюдения их право на жизнь «превращается в декларацию и подрывает доверие граждан к власти на всех уровнях, а также и к решениям, которые она принимает» [5]. Учитывая приведенное, следует сделать акцент на том, что в своем триадном взаимодействии, право на жизнь и право на охрану здоровья выступают фундаментом существования и реализации других прав человека.

Аксиоматичный подход к взаимосвязи права человека жизнь и права на здоровье, все же не дает основания для признания общности категорий рассматриваемых прав. Речь идет о разности предметного их содержания и персонализации объектов правового регулирования – как блага жизни и блага здоровья. Бесспорно, здоровье человека является квалифицирующим показателем качества жизни, но сложность правовой его квалификации, неоднозначность результатов правовой регламентации права человека на жизнь и право на здоровья в их общей правовой жизни, не дают возможность сделать однозначный вывод о том, что право человека на охрану здоровья, как социально-правовой феномен, полной мерой нашло свое претворение и реализацию в правовых нормах и регламентах.

Так, признанное мировым сообществом и закрепленное в ряде международно-правовых актов, в частности на уровне «Всеобщей Декларации прав человека» (1948 г.) [6], «Конвенции о правах ребенка» (1989 г.) [7], «Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах» (1966 г.) [8], и др., право человека на здоровье, не нашло свое четкое и однозначное определение. Например, во «Всеобщей Декларации прав человека», представляется производный характер права на здоровье от права на жизнь, и закрепляется «жизненный уровень», как необходимость его поддержания. Положения «Международного пакта об эко-

номических, социальных и культурных правах» использует иной подход к пониманию права человека на здоровье. Так, в Ст.12 закреплено «право каждого человека на наивысший достижимый уровень физического и психического здоровья...» [8]. Хотя, для определения «гарантирования этого права» закрепляет перечень обязанностей государства, чем косвенно задает параметры понимания предметной области анализируемого права. Речь идет об: обеспечении здорового развития ребенка, уменьшение смертности и детской смертности; об улучшении всех аспектов гигиены внешней среды и гигиены труда в промышленности; о предупреждении и лечении эпидемических, эндемических, профессиональных и других заболеваний и борьба с ними; о создании условий, которые бы обеспечивали всем медицинскую помощь и медицинский уход в случае болезни [8].

Рассматривая право человека на здоровья, как конституционную категорию, следует констатировать, что Конституция Российской Федерации не закладывает правовой его регламентации. В конституции используется комплексный подход к собирательному пониманию социально-правового феномена «права человека на здоровье», от прямого конституционного закрепления права человека на «охрану здоровья» [1], до его отдельных элементов, включенных в структуру личных неимущественных прав, обеспечивающих естественное существование физического лица. К таким можно отнести: право на устранение опасности жизни и здоровью, право на защиту от противоправных посягательств, право на медицинскую помощь, право на информацию о состоянии своего здоровья, право на тайну о состоянии здоровья, права на донорство и др.

В современной правологической науке продолжают споры о возможности или некорректности юридикации «права человека на здоровье». Так, отстаиваются позиции относительно того, что «здоровье человека» не может по своей сути быть правовой категорией. Аргументами приводятся и не состоятельность человека гарантировать свое здоровье, и не возможность его предоставления третьим лицам, и ошибочность толкования возможности получения данного права путем осуществления различных целенаправленных мер социального и индивидуального характера. Как следствие, преимущественно ориентирами для правовой регламентации выступают категории «право на охрану здоровья» или «право на медико-санитарную помощь» в контексте понимания Всемирной Организацией Здравоохранения [9].

Однако, категоричность такого подхода к правовой регламентации права человека «на здоровье» может быть оспорена, в том числе на основании достаточно широкого его использования в современной правовой науке и практике. Здесь можно говорить и о позиции гражданского права, которое признает «здоровье человека» личным неимущественным благом, то есть объектом гражданских

прав человека. Уголовное право, в свою очередь, признает его определенным общественным интересом, охраняемым законом. Что касается научного подхода, то ряд исследователей доказывают состоятельность применения термина «право на здоровье». Так, например, Брижит Т. утверждает, что термин «право на здоровье» полноценно используется международным правом и нашел свое отражение в ряде международных документов и соглашений. При этом, обращается внимание, что «он вообще чаще других используется на международном уровне» [9]. При этом, акцентируется внимание на его системообразующем значении, и речь идет не только о здравоохранении, но и о праве на ряд условий, без которых невозможно здоровье. Таких, например, как доступ к чистой питьевой воде и здоровая экологическая обстановка.

Принимая во внимание объективность существования различных подходов к юридической доктрины права человека на здоровье, разности взглядов и позиций относительно возможностей ее правовой регламентации, позволим себе сделать вывод о целесообразности правового закрепления «права человека на здоровье» и широкого его использования в правовой практике. И это не только дань его признания международными нормами, но, прежде всего, его способности и возможности влияния на качество жизни человека. В том числе и в отношении защиты от противоправных посягательств, снижении уровня или устранении негативных факторов влияния на жизнь человека, обеспечения безопасных его условий и т.д..

При этом следует подчеркнуть, что право человека на здоровье воспринимается современной наукой как реальный социально-правовой феномен. Так М. Малеина отмечает, что право на здоровье имеет «абсолютный характер, поскольку все остальные до уполномоченного лица граждане и юридические лица обязаны не нарушать это право, воздерживаться от действий, мешающих их осуществлению» [10]. Он определяет право на здоровье как право, позитивное содержание которого состоит из правомочий владения, распоряжения собственным здоровьем и его использованием. Опираясь на общий гражданско-правовой подход, Л. Красавчикова отмечает, что можно определить право на здоровье «в узком цивилистическом смысле как систему установленных государством регулятивных и охранительных гражданско-правовых норм, регулирующих отношения по поводу личного неимущественного блага – здоровья гражданина (физического лица)» [11]. А. Пунда считает, что право на здоровье можно определить «как личное неимущественное право человека (физического лица), совокупность разного рода правомочий, связанных с регулированием отношений по осуществлению потребления блага здоровья – самостоятельно или с помощью других лиц в сфере частной жизни, продолжается в течение всей жизни» [12]. По мнению Р. Стефанчука, право на здоровье – это «субъективное право физи-

ческих лиц, возникает в отношении здоровья как нематериального блага и обеспечивает владение, пользование, распоряжение этим благом, а также его правовую охрану» [13]. По мнению автора, позитивное содержание права на здоровье составляют полномочия по владению, пользованию и ограниченному распоряжению своим здоровьем, как соматическим, так и психическим. Понятие владения и пользования здоровьем корреспондируются аналогичным полномочиям праву на жизнь.

Однако, анализ современных исследований социально-правового феномена «права человека на здоровье» показал, что данное право человека неразрывно от понятия «право на охрану здоровья». В исследовательской среде доминирующий массив научных поисков и практических рекомендаций концентрируются, в основном, вокруг данного понятия. При этом, отмечается крайне тонкая грань автономизации и разделения данных категорий. Т.е., рассмотрение сущностных характеристик права на здоровье неразрывно связывается с характеристиками его охраны, обеспечения, предпосылок и др.. А по мнению отдельных ученых, содержание категории права на здоровье представляет собой систему нескольких прав. Так, например, А. Пунда, что в содержание категории права на здоровье «входят четыре основные группы прав: право на охрану здоровья, право на медицинскую помощь, право на медицинскую информацию и право на медицинское страхование» [12]. Социальными критериями права человека на здоровье определяют, в том числе, и отдельные свободы. Свободы, которые предполагают право «контролировать свое здоровье и тело, и право на невмешательство» [14]. Речь идет, например, о сексуальных и репродуктивных правах, свободе согласия на медицинское лечение и медицинские эксперименты и т.п.

В результате исследования здоровья человека, как предмета многочисленных философских, правовых, социальных, политических, медицинских, религиозных и иных научных исследований, можно признать, что право человека на здоровье носит всеохватывающий характер. Оно сформировало систему философских, мировоззренческих представлений о факторах, способных помочь человеку вести более здоровую жизнь, о возможностях пользоваться определенными правами и свободами, о должном отношении к здоровью человека со стороны государства, общества, да и самого человека, а также жизнеобеспечивающих принципов, применимых к данному праву.

Как результат, сформированное понимание права человека на здоровье породило определенный взгляд на устройство мира, т.е. миропонимание, мировоззрение, основанное на принципах гуманизма. Вне всякого сомнения, справедливо и утверждение о праве человека на охрану здоровья как системе гуманистических ценностей, на которых строятся взаимоотношения в обществе.

Абстрагируясь от конкретно-исторической фор-

мы изложения научных подходов понимания права человека на здоровье и права на его охрану, можно выделить определенные черты, которые характеризуют онтологическую сущность данного права, как определенного социально-правового феномена: первая отражает качество самореализации личности. В данном аспекте право человека на охрану здоровья воплощает определенные условия, средства и гарантии такой самореализации, опосредуют право человека на жизнь и охрану здоровья; вторая связана с межличностными отношениями. Данное право человека предопределяет правила коммуникации и взаимодействия, а также средств ненасильственного устранения конфликтов и противоречий, как язык общественного диалога и действенный принцип примирения; третья черта объединила в себе уровни взаимоотношений человека и государств. Право человека на охрану здоровья определило форму и границы государственного вмешательства в жизнь человека, гарантии защиты здоровья человека государственными средствами от противоправных посягательств других, принципы взаимной ответственности человека и государства, гарантии личной и гражданской автономии.

Вместе с тем, с учетом существующих угроз здоровью конкретного человека и общественному здоровью в целом, исследуемая сфера обеспечения права человека на охрану здоровья нуждается в своем исследовательском продолжении, значительном расширении предметной его области и интенсификации решения актуальных задач.

Литература

1. Конституция Российской Федерации. Режим доступа: <http://www.constitution.ru/>.
2. Воеводин А.Д. Юридический статус личности в России: Учеб. пособие. М., 1997.
3. Бігун В. С. Судове право розуміння у механізмі забезпечення прав людини. Режим доступа: <http://bihun.in.ua/jushits/jurbit/article/632/>
4. Сенюта І.Я. Медичне право: право людини на охорону здоров'я: [монографія] / І.Я. Сенюта. Львів: Астралія, 2007.
5. Саченко С.С. Конституційно-правовий аналіз прав людини і грома-
дянин, що забезпечують охорону життя / С.С. Саченко // Бюлетень Міністерства юстиції України. 2006. № 1.
6. Всеобщая Декларация прав человека. (Принята 10.12.1948 Генеральной Ассамблеей ООН) // Международная защита прав и свобод человека. Сборник документов. М.: Юридическая литература, 1990.
7. Конвенция о правах ребенка. Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи от 20 ноября 1989 г. Режим доступа: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/childcon
8. Международный Пакт об экономических, социальных и культурных правах. (Принят 16 декабря 1966 Резолюцией 2200 (XXI) на 1496-ом пленарном заседании Генеральной Ассамблеи ООН) // Международная защита прав и свобод человека. Сборник документов. М.: Юридическая литература, 1990.
9. Рудий В.М. Законодавче забезпечення реформи системи охорони здоров'я в Україні / В.М. Рудий. К.: Сфера. 2005.
10. Малеина М.Н. Личные неимущественные права граждан (понятие, осуществление и защита): дис. ... докт. юрид. наук: 12.00.03 / Малеина Марина Николаевна. М., 1997..
11. Красавчикова А.О. Понятие и система личных, не связанных с имущественными, прав граждан (физических лиц) в гражданском праве Российской Федерации: дис. ... докт. юрид. наук: 12.00.03 / Красавчикова Алариса Октябрьевна. Екатеринбург, 1994.
12. Пунда О.О. Поняття та зміст права на здоров'я / О.О. Пунда // Вісник Хмельницького інституту регіонального управління та права. 2003. 3-4 (7-8).
13. Стефанчук Р.О. Цивільне право України: [навчальний посібник] [Електронний ресурс] / О.Р. Стефанчук. Київ: Прецедент. 2005. Режим доступа: http://www.ebk.net.ua/Book/law/stefanchuk_tsiivilne/part4/402.htm.
14. «Здоровье и права человека». Информационный бюллетень ВОЗ. Женева. №323. Декабрь 2015 г. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs323/ru/>

Влияние коморбидной артериальной гипертензии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких

М.М. Юсупалиева¹, О.Н. Крючкова¹, В.М. Савченко¹, С.В. Дорошкевич²

The influence of comorbid arterial hypertension on the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

М.М. Yusupalieva¹, O.V. Kruchkova¹, V.M. Savchenko¹, S.V. Doroshkevich²

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Республика Крым, г. Симферополь, ² ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», Республика Крым, г. Ялта

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние коморбидной артериальной гипертензии (АГ) на качество жизни (КЖ) больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Результаты исследования. Обследовано 114 пациентов с ХОБЛ, у 66 из которых имелась сопутствующая артериальная гипертензия II-III стадии. Установлено выраженное негативное влияние АГ на все показатели КЖ больных ХОБЛ с наличием прямой зависимости между уровнем снижения КЖ и тяжестью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Восстановительное санаторно-курортное лечение в сочетании с адекватной медикаментозной гипотензивной терапией способствует существенному улучшению всех параметров КЖ больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, качество жизни.

Summary

The purpose of research. To investigate the effect of comorbid arterial hypertension (AH) on the quality of life (QL) of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

The results of the study. 114 patients with COPD were examined, 66 of whom had concomitant

Юсупалиева Муяссар Мансуровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: 1717pul@gmail.com; 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: kruchkova62@yandex.ru; 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Савченко Валентин Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: svm-yalta@yandex.ru; 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Дорошкевич Сергей Викторович – научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова». Контактная информация: doroshkevich.sergey@mail.ru; 298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина / пер. Свердлова, 10/3, АНИИ имени И.М. Сеченова.

hypertension of II – III stages. The expressed negative influence of AH on all the indicators of QL of COPD patients with the direct relationship between the level of deterioration of QL and the seriousness of concomitant cardiovascular disease was determined.

Conclusion. The rehabilitative sanatorium-and-resort treatment in combination with the adequate medical antihypertensive therapy contributes to a significant improvement of all the indicators of QL of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, quality of life.

Введение

В настоящее время признано, что наличие коморбидной патологии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) оказывает выраженное влияние на качество жизни (КЖ) и выживаемость пациентов [1, 4, 6]. Ограничение скорости воздушного потока и, особенно, гиперинфляция оказывают отрицательное влияние на работу сердца и газообмен [8]. Циркулирующие в крови воспалительные медиаторы могут способствовать потере мышечной массы и провоцировать развитие или усугублять течение сопутствующих заболеваний, в т.ч. болезней органов кровообращения. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частой спутницей ХОБЛ и оказывает значительное влияние на прогноз у таких больных [2, 5, 9,10].

Цель работы

Изучить влияние коморбидной артериальной гипертензии на качество жизни больных ХОБЛ на этапе санаторно-курортного лечения.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Алуштинского специализированного санатория «Ветеран» (Южный берег Крыма) с участием 114 больных ХОБЛ I – III степени тяжести (группы А, В, С по классификации GOLD, пересмотр 2014 г.) в стабильной фазе. Среди этих больных мужчин было 76 (66,7%), женщин – 38 (33,3%) человек. Средний возраст больных составил $56,2 \pm 5,7$ лет. Все обследованные были разделены на три сопоставимые по полу и возрасту группы: I группа (n=48) – больные, у которых отсутствовали анамнестические данные о наличии АГ и величина артериального давления не превышала 139/89 мм. рт.ст.; II группа (n=36) – больные, которые страдали сопутствующей АГ II стадии с уровнем повышения артериального давления (АД) I-II степени; III группа (n=30) – больные с коморбидной АГ III стадии и с повышением АД II-III степени.

Диагноз ХОБЛ был верифицирован на основании положений GOLD (2014 г.) и Федеральных рекомендаций Российского респираторного общества (2014 г.) [1, 5]. Все больные получали стандартный санаторно-курортный комплекс климатических процедур. Медикаментозная коррекция АД осуществлялась в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [7].

КЖ оценивалось дважды: при поступлении и за 1-2 дня до выписки с помощью вопросника MOS SF-36 (Medical Outcome Study Short Form-36). Рассчитывались 8 параметров: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФП), боль, жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭП), психическое здоровье (ПЗ) и общее здоровье (ОЗ). Каждый показатель вычислялся в соответствии со шкалой от 0 до 100 баллов, при этом, чем был ниже балл, тем хуже расценивалось КЖ. Данные анкетного опроса сравнивали со средними значениями в общей популяции, полученными в ходе проведенного в России широкомасштабного исследования «ИКАР» [3].

Статистическая обработка данных проводилась стандартными методами оценки вариационных рядов с определением среднего арифметического (М) и его стандартной ошибки (m). Значимость различий между значениями определялась при помощи непараметрических методов для зависимых (Т-критерий Вилкоксона) и независимых (U- Манна-Уитни) выборок. Критерием достоверности оценок служил уровень значимости с указанием вероятности ошибочной оценки (р). Оценка разности средних считалась значимой при $p < 0.05$. Статистическая обработка выполнена с помощью программного продукта STATISTICA 6.0 (фирма StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследования представлены в табл. 1, из которой следует, что все показатели КЖ у всех больных при поступлении на курорт были существенно ниже в сравнении со среднепопуляционными значениями (кроме показателя «боль»). Перед началом курортного лечения показатели КЖ в большей мере были снижены у больных ХОБЛ в сочетании с наличием АГ. Ухудшение КЖ этих больных зависело от стадии и степени гипертензии. Так, если у пациентов с АГ III стадии в сравнении с больными ХОБЛ без коморбидной АГ были статистически значимо меньшими все показатели КЖ, то при наличии АГ II стадии ряд показателей КЖ (РФП, РЭП и ОЗ), хотя и были несколько сниженными по сравнению с первой группой, однако статистически значимого различия при этом не зафиксировано.

Что касается параметра «боль», то он у обследо-

Динамика показателей КЖ в баллах у больных ХОБЛ на фоне санаторно-курортного лечения (M±m)

Параметры КЖ	ХОБЛ без АГ (I группа)	ХОБЛ с АГ II ст. (II группа)	ХОБЛ с АГ III ст. (III группа)	Достоверные различия между группами	Средне-популяционные значения
ФА	52,1±2,21	51,6±2,12	45,2±2,21	I-III	75,0±0,55
	59,2±2,21	59,3±2,1*	57,2±2,3*	—	
РФП	36,8±2,41	31,5±2,83	30,1±2,47	I-III	59,7±0,89
	45,5±2,26*	45,1±2,17*	44,5±2,14*	—	
Боль	64,8±3,16	64,7±3,18	61,1±3,21	—	66,0±0,64
	65,4±3,19	65,0±3,21	64,1±3,41	—	
ЖС	42,9±2,12	37,8±2,15	34,1±2,43	I-II; I-III	54,5±0,46
	46,4±2,25	45,4±2,19*	41,3±2,38*	I-III	
СА	56,2±2,35	52,2±2,41	50,0±2,51	I-III	71,6±0,54
	66,2±2,56*	68,4±2,47*	70,7±2,13*	—	
РЭП	39,2±2,24	34,3±2,43	28,3±2,26	I-II; I-III; II-III	60,7±0,88
	57,6±2,65*	62,1±2,24*	62,7±2,21*	I-III	
ПЗ	48,8±2,16	42,1±2,24	40,9±2,42	I-II; I-III	58,6±0,41
	54,1±2,08*	59,18±1,21*	60,1±2,23*	I-II; I-III	
ОЗ	43,2±2,84	41,2±2,38	32,8±2,31	I-III	55,4±0,48
	45,3±1,98	45,0±2,21*	40,2±2,17*	I-III	

Примечание. Над линией – значения показателей до лечения, под линией – после лечения. Звездочкой (*) обозначены статистически значимые различия в сравнении со значениями до лечения.

дованных всех групп не отличался от среднего популяционного значения, что указывало на его «нечувствительность» для данного заболевания. Это можно объяснить тем, что больные ХОБЛ в большей мере обеспокоены специфическими симптомами основного заболевания и не обращают внимания на боль в буквальном ее понимании. Лишь при наличии АГ III стадии выявлена некоторая тенденция к его снижению (статистически незначимая) по сравнению с пациентами других групп, в основном вследствие периодически беспокоящей цефалгии.

После курса санаторно-курортного лечения, которое у больных с АГ сочеталось с адекватно подобранной медикаментозной гипотензивной терапией, зафиксировано статистически значимое улучшение всех параметров КЖ. При этом показатели СА, РЭП и ОЗ достигли среднепопуляционных значений. Следует также отметить, что на фоне относительной нормализации АД констатируется практически полное исчезновение различия между выделенными группами в уровне КЖ. Несколько неожиданным оказалось, что параметр РЭП после лечения у пациентов с коморбидной АГ даже превысил значение в первой группе, что косвенно подтверждает наличие значимого влияния сердечно-сосудистой патологии на психоэмоциональную сферу больных ХОБЛ.

Выводы

Наличие коморбидной АГ у больных ХОБЛ оказывает существенное негативное влияние на их КЖ. Выраженность нарушений КЖ больных ХОБЛ зависит от стадии и степени тяжести сопутствующей АГ: чем тяжелее стадия АГ, тем ниже КЖ этих больных.

Климатическое лечение больных ХОБЛ с коморбидной АГ в условиях приморского курорта, которое осуществляется на фоне обязательного назначения адекватной базисной гипотензивной терапии, способствует существенному улучшению всех параметров КЖ этих больных.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 92 с.
2. Мостовий Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія: особливості клінічного перебігу, тактика лікування / Ю.М. Мостовий, А.В. Распутіна // Укр. пульмонолог. журнал. – 2010. – № 1. – С. 23.
3. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва: Атмосфера, 2004. – 256 с.
4. Овчаренко С.П. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления / С.П. Овчаренко // Пульмонология. – 2011. – № 6.
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Российское респираторное общество, 2014. – 41 с.
6. Barnes P.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33. – P. 1165–1185.
7. The Task force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (E.S.H.) and of the European Society of Cardiology (E.S.C.) // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
8. Barr R.G. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling / R.G. Barr, D.A. Bluemke, F.S. Ahmed et al. // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 217–227.
9. Fabbri L.M. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe, K.F. Rabe // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 204–212.
10. Holguin F. Comorbidity and mortality in COPD – related hospitalization in the United States / F. Holguin, E. Folch, S.C. Redd, D.M. Mannino // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2005–2011.

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам неукоснительно соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: УДК, название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуются вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Излишние рисунки и таблицы будут удалены. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы

оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются. Статьи, не соответствующие нашим требованиям, не рассматриваются и не возвращаются.

Все материалы нашего журнала размещаются в свободном доступе на сайте журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы тщательно ознакомились с «Условиями публикации», целиком и полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ