

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)

ISSN 2307-5236

Крымский терапевтический журнал

Темы номера

*Диагностика и лечение
фибрилляции предсердий,
современное состояние проблемы*

*Эластометрия в диагностике
заболеваний печени*

*Федеральные ВУЗы в Российской
Федерации: реализация проекта
на практике*

*Обзор XXVI национального конгресса
по болезням органов дыхания*



№2 (33) • 2017 год

<http://crimtj.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 при Министерстве образования и науки Российской Федерации РФ от 01.12.2015

№2(33), 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)

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 27.04.2017 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

А.П. Балабанцева, 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. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, 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 on 05/18/2015.
Certificate number ФЦ 77 - 61812

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

#2(33), 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)

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

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

AP Balabantseva, Simferopol

Editorial Council Members

SG Donich, Simferopol

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

Капилляроскопия – диагностическое и прогностическое значение при системной склеродермии 5

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, И.А. Вильцанюк, Е.И. Стилиди

Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника 11

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, И.А. Иськова

Клинические рекомендации

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть I) 18

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

В помощь практическому врачу

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы 24

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

Эластометрия в диагностике заболеваний печени 28

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Т.А. Цапак

Оригинальные исследования

Основы иммунопрофилактики и развития поствакцинальных иммунных реакций 36

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

Особенности клинических проявлений хронического катарального гингивита у больных ювенильным ревматоидным артритом 41

О.П. Галкина

ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения 45

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов 50

Д.И. Валиева, Л.В. Пузырева

Организация и управление в здравоохранении

Федеральные ВУЗы в Российской Федерации: реализация проекта на практике 55

И.Л. Кляритская, М.Н. Гуренко-Вайцман, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко

Оценка качества оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» населению Республики Крым 64

И.Г. Ульченко, И.В. Естегнеева, И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Вести с симпозиумов и конференций

Обзор XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания 70

Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, М.А. Захарова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова

Contents

Lectures and Reviews

- Capillaroscopy – diagnostic and prognostic significance in systemic sclerosis.....5
I.L. Kiliaritskaia, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, I.A. Viltsanyuk, E.I. Stilidi
- Biological therapy for inflammatory bowel diseases.....11
I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, I.A. Iskova

Clinical guidelines

- Lifestyle modification in patients with gastroesophageal reflux disease (part I) 18
I.L. Kiliaritskaia, V.V. Kryvy, E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova

To help the practitioner

- Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: modern state of the problem.....24
O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova
- Role of transient elastography in diagnostic of liver disease.....28
I.L. Kiliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

Original articles

- Fundamentals of immunization and the development of post-vaccination immune responses 36
N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, V.V. Kilessa, M.G. Shkadova
- Clinical manifestations of chronic catarrhal gingivitis in patients with juvenile rheumatoid arthritis.....41
O.P. Galkina
- GERD and obesity, clinical features 45
I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Kryvoy
- Multifocal leukoencephalopathy at HIV-positive patients.....50
D.I. Valiyeva, L.V. Puzryeva

Organization and management in public health services

- The federal universities in the Russian Federation: the implementation of the project into practice.....55
I.L. Kiliaritskaia, M.N. Gurenko-Vajcman, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko
- Evaluation of quality of medical care on the profile “pulmonology” in Republic of Crimea population 64
I.G. Ulchenko, I.V. Estegneeva, I.L. Kiliaritskaia, E.V. Maksimova

News From Symposia and Conferences

- Overview of the XXVI National Congress on respiratory diseases.....70
E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova, M.A. Zakharova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

Капилляроскопия – диагностическое и прогностическое значение при системной склеродермии

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, И.А. Вильцанюк, Е.И. Стилиди

Capillaroscopy – diagnostic and prognostic significance in systemic sclerosis

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, I.A. Viltanyuk, E.I. Stilidi

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

Ключевые слова: системная склеродермия, капилляроскопия, аутоантитела

Резюме

Капилляроскопия – диагностическое и прогностическое значение при системной склеродермии

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, И.А. Вильцанюк, Е.И. Стилиди

Системная склеродермия является хроническим мультисистемным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся васкулопатией, диффузным фиброзом кожи и внутренних органов, а также иммунными нарушениями. Клинические проявления этого заболевания чрезвычайно гетерогенны и зависят от вовлечения и степени поражения внутренних органов. Капилляроскопия – это неинвазивный, простой и безопасный диагностический метод, предназначенный для оценки микроциркуляции в капиллярах ногтевого ложа. Наиболее важными показаниями для проведения капилляроскопии являются дифференциальная диагностика первичного и вторичного феномена Рейно, а также диагностика заболеваний склеродермического спектра. Были описаны три модели капилляроскопической картины, специфичные для системной склеродермии (ССД): ранняя, активная и поздняя. При системном склерозе капиллярные аномалии появляются и развиваются в четко определенной последовательности, называемой склеродермической структурой, которая коррелирует с вовлечением внутренних органов. Капилляроскопия также включена в классификационные критерии системного склероза EULAR.

Ключевые слова: системная склеродермия, капилляроскопия, аутоантитела

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». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – 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: Irinasimf@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

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

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

Abstract

Capillaroscopy – diagnostic and prognostic significance in systemic sclerosis

I.L. Kliaritskaia, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, I.A. Viltanyuk, E.I. Stilidi

Systemic sclerosis is a chronic multisystem autoimmune disease characterized by a vasculopathy, diffuse fibrosis of skin and various internal organs, and immune abnormalities. The clinical manifestations of this disease are extremely heterogeneous and depend on the presence and degree of various internal organ involvement. Nailfold videocapillaroscopy (NVC) is non-invasive, easy and safe diagnostic technique designed to evaluate small vessels of the microcirculation in the nailfold. The most important indications for performing NVC include differential diagnosis of primary and secondary Raynaud's phenomenon, as well as assessment of scleroderma spectrum disorders. Three NVC patterns specific for systemic sclerosis (SSc) have been described: early, active and late. Capillary abnormalities appear and evolve in a clearly defined sequence called the scleroderma pattern, which correlates with internal organ involvement in systemic sclerosis. NVC is also listed as a systemic sclerosis classification criteria recognized by the European League against Rheumatism (EULAR).

Keywords: nailfold videocapillaroscopy, systemic sclerosis, autoantibodies

Капилляроскопия – неинвазивный диагностический метод, предназначенный для оценки микроциркуляции в мелких сосудах [1]. Впервые капилляры ногтевого ложа были увидены в 17 веке благодаря примитивному увеличительному оборудованию, а в начале 19-го века впервые была отмечена взаимосвязь между процессами воспаления и поражением капилляров. Начиная с работ Мориса Рейно [2], проведенные исследования во второй половине 19-го и первой четверти 20-го века установили прямую связь между возникшей патологией капилляров и определенными заболеваниями. С 1930-х годов интерес к капилляроскопии пошел на спад, а в 1980-х и 1990-х гг вновь возобновился. В начале 21-го века с появлением современного цифрового оборудования мы стали свидетелями возрождения капилляроскопии и широкого признания ее значения для медицины.

Принципы капилляроскопии

Сосудистая система микроциркуляции состоит из самых маленьких кровеносных сосудов в организме человека – артериол, капилляров и венул. Капилляры, в свою очередь, состоят из артериального колена, капиллярной петли и венозного колена. Такое строение сосудистой системы микроциркуляции можно найти во всех тканях, кроме печени, селезенки и костного мозга, где капилляры заменяются синусоидами. Основной функцией микроциркуляции является капиллярный обмен – доставка кислорода и питательных веществ в ткани и удаление углекислого газа и продуктов жизнедеятельности [3]. При системном заболевании поражение сосудов является одним из патогенетических факторов и аномалии капиллярной морфологии могут наблюдаться задолго до появления клинических симптомов. У пациентов с уже диагностированным системным заболеванием повреждение капилляров может говорить о вовлечении внутренних органов и может помочь определить стадию заболевания [4]. Микро-

циркуляцию в капиллярах обычно оценивают в коже ногтевого ложа. Вся кожа изобилует капиллярами, однако они идут перпендикулярно поверхности кожи, и виден только кончик петли. В ногтевом ложе терминальные ряды капилляров проходят параллельно поверхности кожи, и поэтому можно изучить все морфологические детали и характер кровотока [5].

Для проведения капилляроскопии можно использовать ряд оптических устройств, например дерматоскоп, офтальмоскоп или традиционный микроскоп. Однако лучше всего проводить обследование с помощью оборудования, предназначенного для капилляроскопии, то есть стереомикроскопа или цифрового видеокapилляроскопа. Из этих двух предпочтителен последний, так как пробу можно легко провести в любой ситуации, например, у постели больного или у пациентов с тяжелыми сгибательными контрактурами.

В целях повышения прозрачности кожи, каплю иммерсионного масла наносят на ногтевое ложе за несколько минут до капилляроскопии. При обычном осмотре оцениваются все пальцы, кроме больших. Капилляры ногтевого ложа подводятся в фокус оптической системы для получения четкого изображения на экране монитора. Сначала выполняется обзорное исследование при увеличении $\times 200$, затем – основное исследование при увеличении $\times 400-800$, в процессе которого определяются все ключевые параметры микроциркуляции с помощью компьютерной программы, и формируется протокол исследования. Исследование проводится неинвазивно (особенно актуально в педиатрии), безболезненно, в течение 10-15 минут. Цифровое оборудование позволяет сохранить полученные изображения для дальнейшего использования. Капилляроскопию можно проводить в различных режимах и условиях: удаленный доступ, единичные исследования, мониторинг, в условиях операционной, отделения интенсивной терапии и реанимации [6].

Подготовка пациентов к капилляроскопии

Факторы окружающей среды могут вызвать физиологический спазм капилляров, который в свою очередь сильно влияет на капилляроскопическую картину. Перед началом обследования пациенты должны быть акклиматизированы в течение 15-20 минут при температуре 20-22°C и должны воздерживаться от курения и употребления кофеина в течение 4 часов. Капилляроскопия не должна проводиться, если пациент недавно (в течение последних 3 недель) подвергся косметической процедуре, включающей область ногтевого ложа, так как микротравмы могут давать ложноположительные результаты [6].

Важные капилляроскопические параметры описаны в таблице 1 [7, 8].

Нормальный капиллярный рисунок представлен на рисунке 1 [7].

Феномен Рейно

Феномен Рейно (ФР) является наиболее важным показанием для капилляроскопии, характеризуется трехфазным пароксизмальным вазоспазмом, проявляющимся побелением (ишемия), цианозом (гипоксия) и реактивной гиперемией (реперфузия) пальцев рук, реже – ног, в связи с воздействием холода и эмоциональных стрессов [8]. ФР может быть первичным (идиопатическим) или вторичным по отношению к другим заболеваниям. Капилляроскопия играет ключевую роль в дифференциации данных состояний друг от друга [9].

При идиопатическом ФР наблюдается нормальный капиллярный рисунок ногтевого ложа, без видимой патологии. Следует подчеркнуть, что диагностика первичного состояния не может быть основана исключительно на капилляроскопии; первичный ФР также требует нормального уровня острофазовых показателей и отсутствия каких-либо других клинических симптомов. При первичном ФР капилляроскопию рекомендуется проводить каждые 12-24 нед., так как у 10% пациентов с данной патологией развивается заболевание соединительной ткани, иногда спустя десятилетия.

При ФР, вторичному по отношению к неревматическим состояниям, капилляроскопическая картина может быть нормальной или иметь неспецифические изменения. С другой стороны, при заболевании



Рис.1 Капилляроскопия ногтевого ложа- норма

ях соединительной ткани, особенно при патологии склеродермического спектра, появляется микроангиопатия с наличием специфических закономерностей, которые могут быть отнесены к конкретным заболеваниям [10].

Заболевания склеродермического спектра

Заболевания склеродермического спектра представляют собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, связанных с системной склеродермией (ССД) и имеющих определенную капилляроскопическую картину [11]. Для данного типа патологии характерны гигантские капилляры, отсутствие капилляров с участками аваскуляризации, разветвленные капилляры с патологическим неангиогенезом и тяжелым нарушением капиллярной архитектуры. Все вышеперечисленные нарушения микроциркуляторного русла могут быть в разной степени представлены при заболеваниях склеродермического спектра. Однако при ССД они появляются и развиваются в четко определенной последовательности, называемой склеродермическим рисунком [12].

Дерматомиозит и антисинтетазный синдром

Дерматомиозит (ДМ) и его вариант, антисинтетазный синдром, являются тяжелым системным заболеванием соединительной ткани с поражением гладкой и скелетной мускулатуры и кожи. Несмотря на разнообразие клинических проявлений, у ДМ и ССД в основе патогенеза лежит первичное поражение микроциркуляции. Наличие выраженной патологии капиллярной архитектоники, такой как гигантские петли и разветвленные капилляры с интенсивным неангиогенезом, является распространенным у больных ДМ, типичный склеродермический рисунок возникает в 40% случаев [13]. В отличие от ССД, связь между капилляроскопической картиной и вовлечением внутренних органов при ДМ еще не полностью изучена. Тем не менее, при хорошем ответе на лечение и, в дальнейшем, при достижении ремиссии наблюдается нормализация капиллярного рисунка [14]. Капилляроскопия может быть очень полезной при дифференцировании ДМ и полимиозита (ПМ). При ПМ, предполагаемый патогенетический механизм – аутоиммунный ответ цитотоксических Т-клеток, а не микроангиопатия, как при ДМ. Данные капилляроскопии подтверждают эту теорию, так как у пациентов с ПМ капиллярные аномалии встречаются редко и сопоставимы со здоровой популяцией [13].

Системный склероз

ССД – редкое заболевание соединительной ткани, характеризующееся диффузным фиброзом и дис-

Капилляроскопические параметры

Капилляроскопический параметр	Норма
Прозрачность кожи и видимость капиллярного рисунка	Прозрачная, четко видны капилляры
Прекапиллярный отек	Отсутствует
Субкапиллярное венозное сплетение	Видимо у 30% здоровых лиц
Капиллярная архитектура	Прямые капилляры, перпендикулярные поверхности кожи
Капиллярная морфология	U-образные
Диаметр капиллярной петли	< 20 мкм
Извилистость	Обычно отсутствует
Дилатированные (20-50 мкм) и гигантские (> 50 мкм) петли	Отсутствуют
Неоангиогенез	Отсутствует
Геморрагии, депозиты гемосидерина	Обычно отсутствуют, могут быть при местной травме
Плотность капилляров	9 -13 в 1 линейном мм
Аваскулярная зона (расстояние между 2 петлями > 500 мкм)	Отсутствует
Капиллярный кровоток	Динамический, без стаза или тромбозов

функцией внутренних органов вследствие развития микроангиопатии. Более чем у 95% пациентов с ССД периферическая микроангиопатия соответствует типичной склеродермической картине, состоящей из «ранней», «активной» и «поздней» фаз [15]. Дифференциация этих паттернов имеет большое клиническое значение, так как «ранняя» картина может быть обнаружена за много лет до полной клинической манифестации ССД, а прогрессирование к «активной» и «поздней» фазе тесно связана с вовлечением внутренних органов [16]. Важность капилляроскопии подчеркивается ее включением в существующие критерии классификации EULAR для ССД [17]. Изменения микроциркуляторного русла (МЦР) учитываются согласно классификации M. Cutolo и соавт.:

- ранняя форма изменений МЦР: незначительное количество гигантских капилляров и геморрагий, сравнительно хорошо сохраненное расположение капилляров, нормальное число функционирующих капилляров;

- активная форма изменений МЦР: многочисленные гигантские капилляры, многочисленные геморрагии, умеренная дезорганизация капиллярной архитектоники, умеренное уменьшение числа функционирующих капилляров с наличием аваскулярных полей, отсутствие или небольшое количество разветвленных капилляров;

- поздняя форма изменений МЦР: неравномерное расширение капилляров, незначительное количество или отсутствие гигантских капилляров, отсутствие геморрагий, значительное уменьшение числа функционирующих капилляров с наличием больших аваскулярных полей, выраженная дезорганизация капиллярной сети, многочисленные разветвленные/кустистые капилляры.

Для некоторых пациентов, патология МЦР остается стабильной, в то время как для других закономерность – ранние/активные/поздние изменения МЦР – часто являются доказательством прогресси-

рования заболевания [8, 9].

Капилляроскопия может быть полезной в прогнозировании развития дигитальных изъязвлений у больных с ССД. Себастиани и соавт. был разработан капилляроскопический индекс риска развития кожных язв (CSURI) на основании формулы

$$D \times M/N^2$$

(D – диаметр самой большой гигантской петли, M – количество гигантских петель, N – количество всех петель) [18].

В проспективном клиническом исследовании, проведенном Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G et al., CSURI правильно предсказал образование новых язв в течение 3 месяцев после капилляроскопии. По данным исследования положительная прогностическая ценность составила 81% для CSURI > 2.96 и отрицательная прогностическая ценность – 93% для CSURI < 2.96 [19].

При ССД в патологический процесс вовлекаются практически все органы и системы. Степень и тяжесть сердечно-легочной патологии определяет прогноз пациента [20]. Для того чтобы определить степень органного поражения и выявить прогрессирование на ранней стадии, необходим регулярный скрининг [21]. Вариабельность сердечно-легочной патологии требует тщательного скрининга, что приводит к значительным затратам и нагрузке для пациента. Поэтому желательно различать подгруппы пациентов, которые имеют высокий риск специфической сердечно-легочной патологии. Кроме того, качественные исследования по изучению эмоционального статуса пациентов с ССД выявили высокий уровень тревожности, спровоцированный неопределенностью относительно будущего прогрессирования ССД [22]. Главная задача клиницистов на ранних этапах заболевания выявить предикторы будущего возникновения потенциально опасных для жизни состояний, таких как легочная артериальная гипертензия. Несмотря на то, что со-

вокупность данных клинического обследования и данные серологического скрининга помогают врачам прогнозировать вероятное течение заболевания, у большинства пациентов ССД для любой заданной специфичности аутоантител могут развиваться крупные органоспецифичные осложнения.

Markusse и соавт. [23] опубликовали результаты крупного ($N = 287$) перекрестного исследования, в котором оценивали распространенность основных ССД-специфических аутоантител в голландской когорте, а также прогностическую ценность комбинации ССД-специфических аутоантител и капиллярскопического рисунка для определения пациентов с риском тяжелых сердечно-легочных осложнений. Примечательно, что сравниваемые группы пациентов с активной или поздней фазой капиллярного рисунка наблюдались у анти-Scl-70-позитивных пациентов, которые были АЦА (антицентромерные антитела), анти-RNP или анти-RNAPIII-положительными. Это свидетельствует о том, что наличие специфического аутоантитела не зависит от развития микроангиопатии. В группе пациентов с АЦА была выявлена связь с уменьшением риска аномальных параметров легких и сердца, в то время как у пациентов с анти-Scl-70 был зафиксирован повышенный риск. Однако при этом более серьезное поражение микроциркуляторного русла ногтевого ложа было независимо связано с вовлечением сердечно-сосудистой и дыхательной систем в патологический процесс. Кроме того, в определенных ситуациях, при тяжелом поражении капилляров выявлялся повышенный риск сердечно-легочных осложнений, даже если ранее предполагался низкий риск осложнений, учитывая специфику определяемых антител. Таким образом, сочетание двух методов способствует идентификации пациентов с высоким риском развития органических осложнений. Сочетание серологического подтипа и патологии сосудов при капиллярскопии ногтевого ложа расширяют спектр клинических ассоциаций для периферических сосудов и сердечно-легочных осложнений.

При объединении прогностического значения капиллярскопии и ССД-специфических аутоантител, были получены обнадеживающие результаты. Например, распространенность интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), как правило, ниже среди АЦА-положительных пациентов. По данным исследователей, даже среди пациентов с положительной реакцией на АЦА наблюдалась тенденция увеличения количества ИЗЛ, связанного с более тяжелыми формами патологии капилляров ($OR = 1,33$). Основываясь на позитивности анти-RNP и анти-RNAPIII, у пациентов не было повышенного риска систолического давления в легочной артерии > 35 мм. рт.ст.; однако, в сочетании с тяжелым поражением капиллярного рисунка этот риск был значительно увеличен ($OR = 2,33$). Не было выявлено четкой зависимости присутствия анти-RNP антител с систолическим артериальным давлением в легочной артерии > 35 mmHg при трансторакальной эхокардиографии, за

исключением наличия более характерного рисунка ногтевого ложа при капиллярскопии – потери капиллярного рисунка с увеличением аваскулярной области [увеличивается отношение шансов до 2,33 (95% ДИ: 1.01, 5.39)]. В исследовании не была проведена катетеризация правых отделов сердца для подтверждения величины давления в легочной артерии, которое могло усилить ассоциацию между серологическими показателями и данными капиллярскопии ногтевого ложа с изолированной легочной васкулопатией. Пациенты с позитивностью по RNAPIII подвергались более высокому риску возникновения дигитальных язв, а патология капилляров МЦ независимо увеличивала этот риск ($OR = 1,4$). Тем не менее, в некоторых ситуациях профиль аутоантител, по-видимому, представляет более высокий риск для исхода заболевания, чем капиллярскопическая картина. Например, antiScl-70 является более сильным предиктором ($OR = 6.66$) для развития ИЗЛ, чем нарушения МЦ ($OR = 1.33$).

Распространенность АЦА и анти-Scl-70 в голландской когорте была сходной с другими международными популяциями, частота выявления анти-RNP была относительно высокой и анти-RNAPIII относительно низкой по сравнению с предыдущими исследованиями. Кроме того, было показано, что различные модели поражения капиллярного русла распределяются поровну между различными специфическими аутоантителами. Это наблюдение может указывать на то, что не только нарушение толерантности (в связи с производством аутоантител), но и микрососудистое повреждение (что отражается в капиллярном рисунке) имеют значение в патофизиологии ССД.

Адекватно отражают взаимосвязь между серологическими подтипами, эволюцию изменений данных видеокapиллярскопии и возникновение острых органоспецифических осложнений продольные исследования, полностью устанавливая прогностическое значение видеокapиллярскопии ногтевого ложа и специфичность аутоантител при ССД.

Данные о комплементарной ассоциации капиллярскопических изменений ногтевого ложа и профиля аутоантител в прогнозировании сердечно-легочных осложнений новы, но в остальном поддерживают выводы предыдущих кросс-секционных исследований, идентифицирующих взаимосвязь между капиллярскопическими изменениями ногтевого ложа и осложнениями ССД, таких как ишемическое поражение сосудов, ИЗЛ, ЛАГ и др. Эти исследования не только дают понимание взаимосвязи между эволюцией микроангиопатии и возникновением органоспецифических осложнений ССД, но и представляют собой смещение акцента от диагностики к прогностической полезности капиллярскопии при ССД.

Литература

1. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int* 2015; 2015: 974530.
2. Raynaud M. De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Leclerc, Paris 1862.
3. Granger DN, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation. Morgan & Claypool Life Sciences, San Rafael 2010.
4. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2595-2604.
5. Lin KM, Cheng TT, Chen CJ, et al. Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases. *J Intern Med Taiwan* 2009; 20: 238-247.
6. Smith V, Pizzorni C. The Videocapillaroscopic Technique. In: Cutolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Elsevier, Milan 2010: 25-31.
7. Allen J. Capillaroscopy in Healthy Subjects of Different Ages. In: Cutolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Elsevier, Milan 2010: 49-53.
8. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
9. Kuryliszyn-Moskal A, Kita J, Hryniewicz A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. *Rheumatologia* 2015; 53: 87-93.
10. Bukhari M, Hollis S, Moore T, et al. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 506-512.
11. Maricq HR, Valler I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (3 Suppl 33): S5-S13.
12. Elhai M, Avouac J, Kaban A. Systemic sclerosis: Recent insights. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 148-153.
13. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, et al. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 279-284.
14. De Angelis R. Capillaroscopy in dermatomyositis. In: Cutolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Elsevier, Milan 2010: 115-120.
15. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155160.
16. Cutolo M. Capillaroscopy links to clinical pathological issues in systemic sclerosis. In: Cutolo M. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases. Elsevier, Milan 2010: 173-179.
17. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 67-70.
18. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.
19. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 688-694.
20. Gabrielli A, Arvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360:1989-2003.
21. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-8.
22. Stamm TA, Mattsson M, Mihai C et al. Concepts of functioning and health important to people with systemic sclerosis: a qualitative study in four European countries. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1074-9.
23. Markusse IM, Meijis J, de Boer B, Bakker JA et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis: complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease-specific autoantibodies. *Rheumatology* 2017 doi:10.1093/rheumatology/ken402

Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, И.А. Иськова

Biological therapy for inflammatory bowel diseases

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, I.A. Iskova

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

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, биологическая терапия

Резюме

Биологическая терапия при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, И.А. Иськова

Основные положения. За последнее десятилетие были достигнуты крупные успехи в лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включающих болезнь Крона и язвенный колит. Развитие антагонистов TNF, признание прерывания активного оборота лимфоцитов в качестве эффективной стратегии лечения, подтверждение стоимости комбинированной терапии, а также необходимость, особенно для болезни Крона, лечения пациентов с высоким риском на ранних стадиях болезни являются основными фундаментальными концепциями, на которых будет строиться новое поколение алгоритмов лечения ВЗК. Новые концепции, которые будут продолжать развиваться и формировать алгоритм включают в себя повышенное внимание к персонализированной медицине (правильный препарат, правильная доза, подходящее время) и разработку новых терапевтических классов. В этой статье мы рассмотрим современное представление о последних данных относительно терапии ВЗК.

Заключение. Несколько новых методов лечения появляются для ВЗК. Тем не менее, потенциал позиционирования этих агентов в алгоритмах лечения трудно предсказать при отсутствии сравнительных исследований эффективности.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, биологическая терапия

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

Иськова Ирина Александровна, 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: 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Biological therapy for inflammatory bowel diseases

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, I.A. Iskova

Summary. Important advances in the management of chronic inflammatory bowel diseases (IBD), consisting of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis has been seen during the past decade. The development of TNF antagonists, the recognition of interrupting lymphocyte trafficking as an effective treatment strategy, confirmation of the value of combination therapy, and the need, particularly in CD, for the treatment of high-risk patients early in the disease course are all fundamental concepts upon which the next generation of IBD treatment algorithms will be built. Emerging concepts that will continue to evolve and shape the field include an increased emphasis on personalized medicine (right drug, right dose, right time) and the development of new therapeutic classes. In this article, we review the clinical data and provide some insights into recent data regarding IBD therapies.

Conclusion. Multiple new therapies are emerging for IBD; however, the potential positioning of these agents in treatment algorithms is difficult to predict in the absence of comparative effectiveness studies.

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

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических аутоиммунных заболеваний, поражающих желудочно-кишечный тракт; включает в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), этиология которых на сегодняшний день не до конца установлена.

По уровню распространенности ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они занимают во всем мире одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта.

Язвенный колит — хроническое заболевание, которое поражает только толстую кишку и никогда не распространяется на тонкую кишку. Исключение составляет состояние, обозначенное термином «реетроградный илеит», однако это воспаление носит временный характер и не является истинным проявлением ЯК [1].

Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Базовой терапией для большинства пациентов с ЯК являются производные 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) [2]. Несмотря на то, что данные препараты могут быть эффективными и имеют сравнительно небольшое число побочных действий, многие пациенты не отвечают на эту терапию и им требуются назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Больные с БК чаще всего нуждаются в лечении иммуносупрессорами — азатиоприном, 6-меркаптопурином, метотрексатом [3].

Пациентам с ЯК, у которых гормональная терапия оказывается неэффективной, выполняется колэктомия либо назначается терапия «второй линии», представленная до 1990-х годов лишь малоэффективными иммуносупрессорами, такими как азатиоприн или 6-меркаптопурин.

Стероидная терапия, несмотря на свою эффективность, часто вызывает нежелательные явления и не должна применяться для поддержания ремиссии [4]. Прием иммуносупрессоров сопряжен с риском развития инфекций, повышенным риском образования лимфом [5] и супрессией костного мозга [6].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и широкий спектр применяемых лечебных средств, терапия не всегда оказывается эффективной.

Особую озабоченность среди исследователей вызывает формирующаяся резистентность к проводимой терапии препаратами 5-АСК и глюкокортикостероидами.

В настоящее время при резистентности, потере ответа или непереносимости стандартной терапии ВЗК в соответствии с Российскими и зарубежными рекомендациями применяются биологические препараты — ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа).

Отсутствие должного контроля за течением заболевания, наличие осложнений, в том числе, требующих оперативного вмешательства, приводящих к инвалидизации, обуславливают необходимость поиска новых средств терапии воспалительных заболеваний кишечника.

Разработка принципиально новой группы лекарственных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) («biologic» agents) является одним из наиболее ярких достижений фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника. В настоящее время к ним относят несколько полученных биотехнологическим путем препаратов: моноклональные антитела (мАТ) против определенных медиаторов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками, или «провоспалительных» цитокинов, рекомбинантные «противовоспалительные» цитокины и естественные ингибиторы цитокинов

(растворимые рецепторы, антагонисты).

ГИБП, совершившие революцию в терапии ВЗК, получают все более широкое распространение в лечении больных ЯК и болезнью Крона. В настоящее время в России зарегистрировано четыре ГИБП, являющихся анти-ФНО- α -препаратами, для лечения ЯК – инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб и ведолизумаб.

Однако данная группа препаратов также не может обеспечить надежный контроль течения заболевания, как и стандартная терапия. Данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют об отсутствии ответа на индукционную терапию ингибитором ФНО- альфа у 30 % пациентов с ВЗК [7].

По данным крупных международных ретроспективных исследований у 61 % пациентов с язвенным колитом и у 56 % с болезнью Крона отмечался, как минимум, 1 показатель неэффективности первичной терапии ингибитором анти-ФНО-альфа уже в течение первых 2 лет. При этом наиболее часто встречались следующие, требующие дополнительных значимых финансовых вложений: необходимость в увеличении дозы или частоты введения препарата (26 % – ЯК, 20 % БК), добавление небиологического препарата: гормоны, иммуносупрессоры и др. (21 % – ЯК; 18 % БК) [8].

Инфликсимаб

Наибольший опыт применения инфликсимаба (ИФЛ) показывает, что, несмотря на высокую эффективность препарата, у части больных ВЗК (до 20–30 %) не удается достигнуть клинического улучшения (первичная неэффективность) или же у них развивается приобретенная лекарственная резистентность (вторичная неэффективность, вторичная потеря ответа). Потребность в интенсификации дозы составляет 3,9 % случая на пациента в месяц при ЯК и 1,4 % – при БК [9]. Вторичная потеря ответа на ИФЛ отмечается в 15 % случаев при ЯК [10]. При БК ежегодный риск потери ответа составляет 13 % для ИФЛ и 24 % для адалимумаба (АДА) [11,12].

Следует отметить, что на развитие вторичной потери ответа на антицитокиновую терапию влияют следующие причины: нерегулярность введения препарата, монотерапия моноклональными антителами, исходно высокий уровень ФНО- α и низкий уровень альбуминов, а также наличие антител к препарату [13].

Согласно последним исследованиям, в числе причин вторичной потери ответа могут быть активация оппортунистической инфекции [14], а также изменение патогенеза заболевания по мере его прогрессирования с уменьшением роли ФНО- α и сдвигом баланса в сторону других провоспалительных цитокинов [13]. Вероятнее всего, вторичная неэффективность анти-ФНО- α -терапии напрямую связана с потенциальной иммуногенностью ГИБП, а образовавшиеся антитела к ГИБП могут снизить эффективность биопрепаратов и/или вызвать не-

благоприятные события. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрировано, что все ГИБП обладают иммуногенностью, не зависящей от структуры молекулы ингибиторов ФНО- α [15]. Персонализированный мониторинг заболевания в целях улучшения его контроля, а также, учитывая высокую стоимость ингибиторов ФНО- α , мониторинг концентрации ИФЛ и антител к инфликсимабу позволят повысить экономический эффект от терапии ГИБП.

Пути преодоления вторичной неэффективности, в зависимости от остаточного уровня препарата в крови и наличия/отсутствия антител, являются: оптимизация терапии, включающая увеличение дозы препарата и сокращение интервалов между инфузиями; дополнительное назначение иммуносупрессоров или переход на другой анти-ФНО- α -препарат [16].

В то же время в случае, если приходится прибегать к колэктомии, применение инфликсимаба повышает риск инфекционных послеоперационных осложнений и увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре после выполнения операции [17]. Это обстоятельство, а также высокая стоимость моноклональных антител заставляет многих исследователей искать факторы, позволяющие на раннем этапе, желательно до первого введения ИФМ, предсказать появление ответа на антицитокиновую терапию. Так, М. Ferrante в 2007 г. продемонстрировал, что вероятность удовлетворительного ответа существенно снижалась у пациентов старшего возраста [18], а по данным Y. Gonzalez-Lama, единственным фактором, влияющим на эффективность биологической терапии, является протяженность поражения толстой кишки [19].

Голимумаб

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО- α , обладающее высокой аффинностью к ФНО- α и стабильностью молекулы, что обеспечивает его высокую эффективность и более низкую иммуногенность. Препарат обладает таким же сродством к трансмембранному ФНО- α , как и все препараты, относящиеся к данной группе, но большим сродством к растворимому ФНО- α [20]. Голимумаб представляет собой антитело к ФНО- α и является полностью человеческим антителом, предназначенным для подкожного введения (в отличие от инфликсимаба, который вводится в/в). Препарат ранее был зарегистрирован для терапии ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита и псориазического артрита. ГЛМ одобрен для клинического использования в Евросоюзе и США в 2009 г., в России зарегистрирован в мае 2012 г.

В исследовании PURSUIT-SC больные ЯК, рефрактерные к стандартной терапии, были рандомизированы на группы, принимающие плацебо или ГЛМ, который назначался с целью индукции ремиссии

в 2-х режимах: в дозе 400 мг и 200 мг или 200 мг и 100 мг. Через 6 нед. терапии доля пациентов, достигших клинической ремиссии, среди получавших ГЛМ составила 17,8 %, а в группе плацебо – 6,4 %. Заживление слизистой на 6-й нед. наблюдалось у 45,1 и 28,7 % больных, соответственно [21]. Пациенты, ответившие на индукционную терапию ГЛМ, были рандомизированы в исследуемые группы по поддержанию ремиссии и получали в течение 52 нед. ГЛМ (50 мг или 100 мг каждые 4 нед.) или плацебо. В группе больных, принимающих ГЛМ, длительность ремиссии наблюдалась в 49,7% случаев, в группе плацебо – в 31,2 %, а достижение заживления слизистой – у 42,4 и 26,6 % больных, соответственно [21]. Высокая частота поддержания клинической ремиссии в группе плацебо (31%) объясняется особенностью дизайна исследования, согласно которому все пациенты группы плацебо получили индукцию ГЛМ и ответили на нее. Последующая отмена препарата и переход на плацебо позволили оценить безрецидивный период после проведения индукционного курса. Результаты показали, что при проведении только индукции без последующего поддерживающего курса ремиссия сохраняется в течение 6 мес. Следует также подчеркнуть уникальность дизайна этого исследования, предусматривавшего жесткий контроль эффективности ГЛМ, который включал 15 этапов промежуточной оценки (например, оценка эффективности ИФЛ в исследовании АСТ1 предполагала только 2 этапа, а в исследовании АСТ2 – 3 этапа). Этой особенностью объясняется не очень высокая, в сравнении с ИФЛ, частота заживления слизистой оболочки (45,1%). Анализировалась эффективность исследования, включая заживление слизистой оболочки, лишь у тех пациентов, кто продемонстрировал полный клинический ответ на всех 15 этапах оценки. Если пациент не удовлетворял критериям клинического ответа хотя бы на одном этапе оценки, то он не учитывался в финальном анализе эффективности.

Результаты этих исследований позволяют рекомендовать ГЛМ для лечения ЯК, поскольку он не только эффективен, но и удобен в применении и имеет хороший профиль безопасности [22]. До сих пор не проводились прямые исследования, сравнивающие эффективность ИФЛ и ГЛМ у больных ЯК. Преимущество ГЛМ перед ИФЛ (вводится внутривенно) заключается в облегченном режиме приема – подкожное введение, с интервалом в рамках поддерживающей терапии 4 нед. Кроме того, имеются данные о значительно более низкой иммуногенности ГЛМ. При выборе биологического препарата для лечения ЯК рекомендуется учитывать вопросы стоимости терапии, пожелания пациента относительно способа введения, а также профиль безопасности и эффективности. Пациентов, не отвечающих на предшествующую терапию, рекомендуется переводить с одного анти-ФНО- α -препарата на другой. Если применение более двух анти-ФНО- α -препаратов не позволяет достичь адекватного

ответа и/или вызывает непереносимость, то рекомендуется переход на биологические препараты с другим механизмом действия [22].

Адалимумаб

Адалимумаб (АДА) является генно-инженерным моноклональным АТ к ФНО- α , состоящим полностью из человеческого белка, в отличие от химерного (25 % мышинового белка) ИНФ и соответствует по своему строению человеческому иммуноглобулину G1. Данное обстоятельство позволяет рассчитывать на менее выраженные по сравнению с ИНФ сенсibiliзирующие свойства препарата. Так же как и ИНФ, АДА блокирует циркулирующий и уже связанный с клеточными рецепторами ФНО- α . Препарат вводится подкожно.

Эффективность АДА у больных язвенным колитом в настоящее время еще исследована недостаточно. Опубликованы лишь результаты нескольких исследований, показавших эффективность и безопасность АДА в лечении больных ЯК, не ответивших на лечение ИНФ [21].

Первым РКИ, доказавшим эффективность АДА в индукции ремиссии у больных БК, было исследование CLASSIC I (Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease). Исследование включало группы больных, получающих разные дозы препарата. Общее количество больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого ингибиторы ФНО- α , составило 299 человек. Больные были рандомизированы на 4 группы: первая получала 40/20 мг, вторая — 80/40 мг, третья — 160/80 мг, четвертая — плацебо на 0-й и 2-й неделе, соответственно [22]. Первичным критерием эффективности было достижение ремиссии на 4-й неделе, определяемой как снижение индекса клинической активности БК (ИАБК) < 150 баллов. Частота достижения ремиссии на 4-й неделе в группах АДА 40/20, 80/40, 160/80 мг составила 18 % ($p = 0,36$), 24 % ($p = 0,06$) и 36 % ($p = 0,001$), соответственно, в группе плацебо — 12% (достоверность разницы частоты по сравнению с группой плацебо). АДА превосходил плацебо в индукции ремиссии у больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого ингибиторы ФНО- α . Режим терапии 160/80 мг приводит к наиболее выраженному клиническому ответу. В этой группе у 50% больных отмечено снижение ИАБК на 100 баллов, а у 59 % — на 70 баллов. Поддерживающее лечение 275 больных, принимавших участие в исследовании CLASSIC I, были включены в исследование CLASSIC II [23]. Они получали 40 мг на нулевой неделе (4-я неделя CLASSIC I) и на 2-й неделе. Больные, находящиеся в ремиссии как на 0-й (окончание CLASSIC I/начало CLASSIC II), так и на 4-й неделе, были рандомизированы на несколько групп. Первая получала 40 мг каждые 2 недели, вторая — еженедельно, третья и четвертая группы получали плацебо в соответствующих режимах. Лечение

продолжалось 56 недель. Из 55 больных, включенных в эту когорту, 79 % в 1-й группе и 83 % — во 2-й поддерживали ремиссию в течение 56 недель по сравнению с 44 %, получавших плацебо (различие достоверно $p < 0,05$). Больные из исследования CLASSIC I, которые не были в ремиссии, включались в открытое исследование и получали АДА 40 мг каждые 2 недели и при недостаточном эффекте — еженедельно. В открытой части исследования участвовали 204 человека, и 46 % из них были в клинической ремиссии на 56-й неделе. Таким образом, исследования CLASSIC I и CLASSIC II показали, что АДА способен вызывать и поддерживать клиническую ремиссию у больных со среднетяжелой и тяжелой БК, не получавших до этого анти-TNF-терапию.

В открытом исследовании CHARM (Crohn's trial of the fully Human antibody Adalimumab for Remission Maintenance) 854 больных со среднетяжелой и тяжелой БК получали АДА в дозе 80 мг на нулевой неделе и 40 мг на 2-й неделе (эти дозы подбирались до того, как стали известны результаты исследования CLASSIC I) [24]. Больные, ранее получавшие ИНФ, и в последующем проявили интолерантность к нему, либо оказались к нему резистентными, также включались в это исследование. Приблизительно 60 % больных ответили на лечение (снижение ИАБК не менее 70 баллов) на 4-й неделе. Эти больные были рандомизированы на три группы: первая в последующем получала 40 мг АДА каждые 2 недели, вторая — 40 мг препарата еженедельно, третья — плацебо. Первичным критерием эффективности исследования являлось достижение клинической ремиссии на 26-й и 56-й неделе среди больных, ответивших на лечение. На 26-й неделе 40 % больных 1-й группы, 47 % 2-й группы и 17 % в группе плацебо были в клинической ремиссии ($p=0,001$ по сравнению с плацебо, между двумя группами, получающими препарат в разных режимах, статической разницы не выявлено). На 56-й неделе доля больных, находившихся в клинической ремиссии, в 1-й группе составила 36 % больных, во второй — 41 %, в группе плацебо — лишь 12 % ($p=0,001$). Какого-либо различия эффективности препарата в индукции и поддержании ремиссии между больными, не получавшими и получавшими до включения в исследование ИНФ, не выявлено.

В публикации, представленной Американской коллегией гастроэнтерологов (ACG) в 2006 г. по результатам проведенного подгруппового анализа исследования CHARM, показано, что АДА обладает сравнимой с ИНФ [25] эффективностью в отношении избавления от стероидозависимости. На 56-й неделе ремиссия без терапии стероидами (по крайней мере, в течение предшествующих 90 дней) наблюдалась достоверно чаще среди больных, получавших поддерживающее лечение АДА, по сравнению с плацебо (29 % против 5 %). Среди больных, включенных в исследование CHARM, 117 имели активные перианальные фистулы. Хотя дизайн этого исследования не предполагал специфической оцен-

ки больных с фистулами, тем не менее в исследовании получены следующие данные: у трети больных, получавших АДА, отмечено полное и длительное заживление фистул.

Colombel и соавт. (2007 г.) проанализировали долгосрочную эффективность АДА в отношении заживления фистул. Больные из исследования CHARM, имеющие фистулы, продолжали получать АДА в тех же режимах, что и в исследовании CHARM, еще в течение 12 месяцев. Таким образом, больных, удовлетворявших критериям анализа, оказалось 70. Из них полное заживление фистул у 50% отмечено на отрезке 6 и 12 нед., у 56% — на отрезке 18 нед., у 60% — на отрезке 24 мес. Если учитывать больных с неполным заживлением фистул, то частота клинического ответа составила 64% на отрезке 6 нед., 59% — на отрезке 12 нед., 71% — на отрезке 18 и 24 мес. Раздельный анализ показал, что 40 больных с зажившими фистулами на конец исследования CHARM поддерживали зажившее состояние фистул в 79% случаев через 6 нед., и 76% — через 12 мес. Feagan и соавт. (2008) проанализировали данные исследования CHARM для оценки влияния АДА на частоту госпитализаций. Так, АДА достоверно снижал риск всех госпитализаций и связанных с БК средним на 56% (для групп с режимом терапии еженедельно и через 2 недели) по сравнению с плацебо. Частота хирургических вмешательств также оказалась достоверно ниже при терапии АДА, чем плацебо: 0,4 – 0,8 случаев (при разных режимах терапии) против 3,8 на 100 больных соответственно ($p < 0,05$). До исследования CHARM результаты небольших исследований позволяли надеяться, что АДА может быть эффективен у больных, у которых развилась вторичная неэффективность ИНФ или интолерантность к нему [26,27]. Исследование CHARM показало, что АДА эффективен в поддержании ремиссии БК вне зависимости от того, проводится ли параллельно иммуносупрессивная терапия или имеется ли предшествующий опыт лечения ингибиторами ФНО- α [25].

Вопрос эффективности АДА у больных, которые перестали получать ИНФ по причине интолерантности или развития вторичной неэффективности к нему, был поставлен в РКИ под названием GAIN (Gauging Adalimumab efficacy in Infliximab Nonresponders) [28]. В исследование было включено 325 больных с тяжелой или среднетяжелой БК. Больные получали АДА по схеме: 160 мг на нулевой неделе, далее 80 г через 2 недели, вторая группа получала плацебо. Первичной конечной точкой являлось достижение ремиссии, оценка проводилась на 4-й неделе. Из 301 больного, закончившего исследование, индукция ремиссии в группе АДА была достигнута у 21 % больных, у 7 % — в группе плацебо ($p < 0,001$). У 52% больных на 4-й неделе показано снижение активности болезни не менее чем на 70 баллов по шкале ИАБК, у 38% отмечено снижение активности — не менее 100 баллов по шкале ИАБК. В группе плацебо соответствующие показатели со-

ставили 34 % и 25 %, соответственно ($p < 0,05$). Какой-либо разницы по эффективности АДА у групп больных, потерявших способность отвечать на ИНФ или ставших интолерантными к нему, не отмечено. Эти данные противоречат данным, полученным при РА, которые указывают, что эффективность АДА выше у тех больных, которые стали интолерантными, нежели у тех, у которых предыдущий анти-ФНО- α стал неэффективен [29]. Несмотря на то что частота индукции ремиссии на 4-й неделе выглядит низкой, недавно опубликованные данные показывают, что частота достижения ремиссии увеличивается пропорционально продолжительности поддерживающего этапа лечения АДА [30]. На отрезке 6 и 12 нед. соответственно 57 и 40% больных среди ответивших на лечение АДА, но не достигших ремиссии на 4-й неделе, находились в клинической ремиссии. Таким образом, 4-недельный срок представляется слишком коротким для оценки клинической эффективности АДА у больных БК, имевших предшествующий опыт терапии ИНФ. В случае развития вторичной неэффективности АДА при режиме поддерживающего лечения 40 мг каждые 2 недели уменьшение интервала введения до одной недели восстанавливает действие препарата [31].

Ведолизумаб

В России зарегистрирован препарат антиинтегринового действия – ведолизумаб. На данный момент это единственный препарат, имеющий среди показаний неадекватный ответ, неэффективность или непереносимость препаратов стандартной терапии и анти-ФНО-альфа как при язвенном колите, так и при болезни Крона [32].

В рамках программы клинических исследований ведолизумаба было проведено 19 исследований с участием 3326 пациентов и здоровых добровольцев в 39 странах: 7 исследований 1 фазы с участием здоровых субъектов, 8 исследований 1b и 2 фазы с участием пациентов и 4 исследования (включая продолжающееся открытое исследование C13008) 3 фазы с участием пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом и болезнью Крона [32-40].

Эффективность ведолизумаба продемонстрирована при среднетяжелой и тяжелой активной болезни Крона [33]:

- в достижении клинической ремиссии: 15% пациентов ($n=220$), получавших ведолизумаб, достигли клинической ремиссии на 6 неделе терапии по сравнению с 7% пациентов ($n=148$) из группы плацебо ($p<0,05$); 39% пациентов ($n=154$), получавших ведолизумаб, достигли длительной клинической ремиссии на 52 неделе терапии по сравнению с 22% пациентов ($n=153$) из группы плацебо ($p<0,001$).
- в достижении и АБК – 100 ответа: 44% в группе ведолизумаба и 30% в группе плацебо ($p=0,01$);
- бесстероидную ремиссию на 52 неделе достигло в 2 раза больше пациентов при применении ведоли-

зумаба (32%; $n=82$), чем при применении плацебо (16%, $n=82$; $p<0,05$).

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы 3 продемонстрировало терапевтическое превосходство ведолизумаба на 10-й неделе терапии в группе пациентов с болезнью Крона, у которых предыдущее лечение ингибиторами ФНО-альфа закончилось неудачей (доля пациентов в ремиссии возросла до 26,6% при сравнении с 12,1% в группе плацебо ($P = 0,001$) [34].

Помимо этого, среди пациентов с неудачей предшествовавшей терапии ингибиторами ФНО α на фоне терапии ведолизумабом доля пациентов с ИАБК-100 (снижение ИАБК более чем на 100 баллов по сравнению с исходным состоянием) на 6-й неделе лечения была выше, чем в группе плацебо (39,2% при сравнении с 22,3%; $P = 0,001$; отношение рисков 1,8; 95% ДИ 1,2–2,5). Частота возникновения нежелательных явлений в группах была сопоставимой.

К настоящему времени в медицине накоплен большой опыт применения ведолизумаба, включая страны Европы, такие как Германия, Франция, Испания, Бельгия, Швеция, Ирландия, Греция, Нидерланды, и Соединенные штаты в Америке.

Результаты применения ведолизумаба в реальной клинической практике продемонстрировали эффективность, сопоставимую с данными, полученными в ходе клинических исследований, а в ряде случаев и более высокую эффективность. Так, применение ведолизумаба для индукционной терапии ВЗК позволило установить, что в группе пациентов с болезнью Крона клинический ответ на 6 неделе наблюдался у 67%, на 14 неделе – у 62% пациентов. В группе пациентов с язвенным колитом клинический ответ на 6 неделе наблюдался у 43%, на 14 неделе – у 58% ($p\leq 0,01$) [41].

При изучении эффективности поддерживающей терапии ведолизумабом у пациентов с болезнью Крона бесстероидный ответ на 30 неделе наблюдался у 47%, бесстероидная ремиссия на 30 неделе – у 31% пациентов. В группе пациентов с язвенным колитом бесстероидный ответ на 30 неделе наблюдался у 54%, бесстероидная ремиссия на 30 неделе – у 39% пациентов [42].

Эндоскопическое заживление слизистой оболочки и гистологическая ремиссия наблюдались у 50 и 57% пациентов с язвенным колитом, улучшение эндоскопической и гистологической картины у 30 и 48% пациентов с болезнью Крона соответственно уже после 3 инфузий ведолизумаба [43].

Заключение

Лечение ингибиторами ФНО- α – значительный прогресс в лечении ВЗК. Формирование вторичной резистентности к наиболее изученному и широко применяемому препарату, ИНФ, или формирование непереносимости к нему, заставляющие отказываться от лечения после определенного периода

поддерживающей терапии, являются важной клинической проблемой в гастроэнтерологии. Крупные РКИ показывают эффективность адалимумаба, голимумаба и ведолизумаба у этих больных, независимо от причины отказа от лечения ИНФ.

Учитывая вышеизложенные данные следует сделать вывод, что решение о начале биологической терапии с того или другого препарата должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, учитывая сопутствующую патологию и иммунологические механизмы формирования клинического ответа [44].

Литература

1. Пивакин В. Т., Шелыгин Ю. А., Абдулганиева А. П. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом // РЖТТК. 2015, № 1. С. 48-65.
2. Gisbert J.P., Gomollon F., Mate J., et al. Role of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) in treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2002;47:471-88.
3. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641-57
4. Irving P.M., Garry R.B., Sparrow M.P., et al. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313-29.
5. Kwon J.H., Farrell R.J. The risk of lymphoma in the treatment of inflammatory bowel disease with immunosuppressive agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:169-78.
6. Gionchetti P., Rizzello F., Habal F., et al. Standard treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis* 2003;21:157-67.
7. Colombel et al. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65;
8. Armuzzi A et al. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(suppl):A246, abstr P0346
9. Carlos Taxonera, David Olivares, Juan L. Mendoza, Manuel Díaz-Rubio, Enrique Rey. Need for infliximab dose intensification in Crohn's disease and ulcerative colitis // *World J Gastroenterol*. 2014 July 21. Vol. 20 (27). P. 9170-9177.
10. Hiroz P., Varricka S.R., Fournier N. et al. Analysis of TNF-antagonist switch over time and associated risk factors in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort // *Scandinavian J of Gastroenterology*. Oct 2014. Vol. 49. № 10. P.1207-1218.
11. Gisbert J.P., Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review // *Am J Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 760-767.
12. Billioud V., Sandborn W.J., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review // *Am J Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. P. 674-684.
13. Billioud T., Rutgeerts P. et al. Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease // *Expert Opin. Biol. Ther*. 2014. Vol. 14 (1) P. 75-101.
14. Ben-Horin S. et al. Autoimmunity reviews. 2014. Vol. 13. P. 24-305.
15. Giganti M., Beer P.M., Lemanski N. et al. Adverse events after intravitreal Infliximab (Remicade) // *Retina*. 2010. Vol. 30. P. 71-80.
16. Vincent F.B. et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective // *Ann Rheum Dis* 2013. Vol. 72. P. 165-178.
17. Yang Z, et al. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31(4):486-92.
18. Ferrante M, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007; 13 (2):123-8.
19. Gonzalez-Lama Y, et al. Open-label infliximab therapy in ulcerative colitis: a multicenter survey of results and predictors of response. *Hepatogastroenterology*, 2008; 55 (86-87):1609-14.
20. Shealy D., Cai A., Staquet K. et al. Monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor? // *mAbs*. 2010. Vol. 2. P. 1-12.
21. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis // *Gastroenterology*. Jan 2014. Vol. 146 (1). P. 85-95.
22. Löwenberg M., de Boer N.K.H., Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis // *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2014. Vol. 7. P. 53-59.
23. Karmiris K., Noman M., Vermeire S. et al. Efficacy and safety of Adalimumab in ulcerative colitis patients who failed infliximab treatment // *Gut*. 2008. — Vol. 57 (Suppl. II). — A 66
24. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The Classic I Trial // *Gastroenterology*. — 2006c. — Vol. 130. — P. 323 –
25. Sandborn W. J., Hanauer S. B., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the Classic II trial // *Gut*. — 2007. — Vol. — P. 1232 – 1239.
26. Colombel J., Sandborn W. J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the charm trial // *Gastroenterology*. — 2007c. — Vol. 132. — P. 52 – 65
27. Hanauer S. B., D'Haens G. R., Colombel J. F. et al. Sustained clinical remission in patients with moderate to severe Crohn's disease with adalimumab, regardless of anti-TNF history or concomitant immunosuppressant therapy // *Am. J. Gastroenterol*. — 2006a. — Vol. 101. — S457.
28. Hinojosa J., Gomollon F., Garcia S. et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial // *Aliment. Pharmacol. Therap.* — 2007. — Vol. — P. 409 – 418.
29. Ho G.-T., Smith L., Aitken S. et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Therap.* — 2008. — Vol. — P. 308 – 315.
30. Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R. et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2007a. — Vol. 146. — P. 829 –
31. Erickson A. R., Mikuls T. R. Switching anti-TNF- α agents: what is the evidence? // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2007. — Vol. — P. 416 – 420.
32. Panaccione R., Sandborn W. J., D'Haens G. et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease after infliximab failure: 1-year follow-up of GAIN trial // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134. — A133.
33. Sandborn W. J., Colombel J. F., Rutgeerts P. et al. Benefits of dosage adjustment with adalimumab in Crohn's disease: an analysis of the CHARM trial // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 134. — A347.
34. Feagan B et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis *N Engl J Med*. 2013; 369:699-710.
35. Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease *N Engl J Med*. 2013; 369:711-721.
36. Sands BE et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy in Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147: 618-627.
37. Jin Y, Lin Y, Lin L-J, Zheng C-Q. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology* : WJG. 2015;21(20):6352-6360.
38. Wang MC, Zhang LY, Han W, et al. PRISMA—Efficacy and Safety of Vedolizumab for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*. 2014;93(28):e326.
39. Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr. Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul;21(7):1695-708.
40. Lam M.C.W., Fu N., Bressler B., et al. Vedolizumab for induction of remission in Crohn's disease in adults, a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148(4) Suppl.1:S.271-272.
41. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 May;21(5):1151-9..
42. Garnock-Jones K.P. Vedolizumab: A Review of Its Use in Adult Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *BioDrugs*. 2015; 29:57-67;
43. Baumgart D.C. et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice – a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016. Epub 01 April 2016.
44. Amiot A, et al. The real-life experience of vedolizumab efficacy and safety in ulcerative colitis: a prospective observational multicentre cohort study. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10(Suppl 1): S247-S248. Abstract P306.
45. Christensen B, et al. Endoscopic and Histologic Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease Patients Initiating Vedolizumab. *Am J Gastroenterol* 2015;110 (Suppl 1):S783-S784. Abstract 1843.
46. Стилюхи Е., Кляйтская И. Прогностическая значимость провоспалительных цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С // *Врач*. 2013, № — С. 75-77.

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть I)

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

Lifestyle modification in patients with gastroesophageal reflux disease (part I)

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

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, модификация образа жизни

Резюме

Модификация образа жизни у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (часть I)

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

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) стала одним из наиболее широко распространенных гастроэнтерологических заболеваний, оказывающих значимое клиническое влияние не только на качество жизни пациентов, но и на нагрузку терапевтов, врачей общей практики, эндоскопистов, как за счет роста обращаемости пациентов, увеличения количества диагностических, в том числе инвазивных процедур, так из-за развития таких грозных осложнений, как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода. За последние десятилетия ГЭРБ стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность во взрослой популяции колеблется от 30% в некоторых странах Западной Европы и до 10% в популяциях Восточной Азии. Изжога, как основной симптом ГЭРБ, беспокоит 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске (10,3% и 15,1% часто или постоянно), 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% населения Красноярска, 37% – Республики Тыва.

Существует множество рекомендаций по ведению и лечению пациентов с ГЭРБ, однако, далеко не каждая из них применима ко всем пациентам. Эта статья носит характер обзора и в ней автор сравнивает известные рекомендации по ведению пациентов с ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, модификация образа жизни, рекомендации

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295006, Симферополь, б. Ленина 5/7

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: valeriy-kryuy@rambler.ru 295006, Симферополь, б. Ленина 5/7

Семенихина Екатерина Валериевна – соискатель кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: semenikhina_ekaterina@mail.ru 295006, Симферополь, б. Ленина 5/7

Шелихова Елена Олеговна – соискатель кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Контактная информация: ya.shelikh@yandex.ua 295006, Симферополь, б. Ленина 5/7

Abstract

Lifestyle modification in patients with gastroesophageal reflux disease (part I)

I.L. Klieritskaia, V.V. Kryvy, E.V. Semenikhina, E.O. Shelikhova

Today gastroesophageal reflux disease (GERD) has become one of the most common gastrointestinal disorders that have a significant clinical impact not only on the quality of life of patients, but also on the load of internists, general practitioners, endoscopists, both due to increased uptake of patients, increasing the number of diagnostic, including invasive procedures, because of the development of severe complications such as erosive esophagitis, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma. In recent decades, GERD has become one of the most common gastrointestinal diseases. The prevalence in the adult population ranges from 30% in some countries in Western Europe to 10% in East Asian populations. Heartburn is the main symptom of GERD, worried 61.7% men and 63.6% women in Novosibirsk (10.3% and 15.1% frequently or continuously), 46% of residents of St. Petersburg, 46% of the population of Krasnoyarsk, 37% patients of the Republic of Tyva.

There are many recommendations on the management and treatment of patients with GERD, however, not each of them is applicable to all patients. This article is the review in with the author compares recommendations for management of patients with GERD.

Key words: gastroesophageal reflux disease, lifestyle modification, recommendations

На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) стала одним из наиболее широко распространенных гастроэнтерологических заболеваний, оказывающих значимое клиническое влияние не только на качество жизни пациентов, но и на нагрузку терапевтов, врачей общей практики, эндоскопистов, как за счет роста обращаемости пациентов, увеличения количества диагностических, в том числе инвазивных процедур, так из-за развития таких грозных осложнений, как эрозивный эзофагит, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [1-4]. За последние десятилетия ГЭРБ стала одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность во взрослой популяции колеблется от 30% в некоторых странах Западной Европы и до 10% в популяциях Восточной Азии [5]. Изжога, как основной симптом ГЭРБ, беспокоит 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске (10,3% и 15,1% часто или постоянно, соответственно), 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% населения Красноярска, 37% – Республики Тыва [6].

В патофизиологии ГЭРБ преобладают функциональные и анатомические дефекты пищеводно-желудочного перехода, в том числе снижение давления и учащение рефлюкса, связанных с временными релаксациями нижнего пищеводного сфинктера и формированием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, которая продвигает и облегчает рефлюкс [7-9]. А повреждающее действие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода является основным итоговым механизмом возникновения симптомов и повреждения пищевода [10-12]. В любом случае все причины ГЭРБ подразделяются на 3 группы:

1) факторы, увеличивающие частоту спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера (НПС) до более чем 50 в сутки;

2) факторы, ведущие к снижению тонуса НПС (ме-

нее 10 мм рт. ст.) или его несостоятельности (менее 4 мм рт. ст.);

3) анатомические нарушения пищеводно-желудочного перехода (скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы).

В настоящее время большинство рекомендаций дано в отношении патогенетической терапии ГЭРБ (антисекреторные препараты). Это во многом связано с тем, что каждый конкретный пациент имеет свой набор факторов, которые в итоге привели к развитию у него ГЭРБ. И установить их достаточно сложно.

ГЭРБ – это классический пример кислотозависимого заболевания, однако ее связь с желудочной гиперсекрецией, доказанная на популяционном уровне, нивелируется на индивидуальном. То есть значение кислотности желудочного сока само по себе не позволяет прогнозировать ГЭРБ у каждого отдельного пациента. И изжога, вопреки распространенному мнению, не является индикатором желудочной гиперсекреции. Отдельно хотелось бы остановиться на первой из вышеперечисленных групп причин ГЭРБ. Факторов, влияющих на частоту спонтанных (не индуцированных глотанием) релаксаций НПС, достаточно много. Это употребление острой, пряной, жирной пищи, алкоголя, кофе, бананов; избыточный вес и ожирение, переедание; нервно-психологические факторы. Поэтому, на наш взгляд, ключевым моментом, позволяющим добиться наиболее стабильного результата в лечении пациента с ГЭРБ, является, помимо курса медикаментозного лечения, модификация образа жизни и питания.

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ [13]. Однако Канадская ассоциация гастроэнтерологов приходит к выводу, что изменение образа жизни является неэффектив-

Факторы провоцирующие ГЭРБ. Исследования, подтверждающие их физиологическое влияние

Фактор	№	Снижение тонуса НПС	Ухудшение pH	Усиление симптомов	Референс
Табак	12	B	B	B	6-17
Алкоголь	16	Нет эффекта (B)	B	B	3,6,9,10,16-27
Ожирение	24	E	E	E	28-51
Кофе и кофеин	14	E	E	Нет эффекта (C)	10,16,17,52-62
Шоколад	2	B	B	E	63,64
Острая пища	2	E	E	C	3,65
Цитрусовые	3	Нет эффекта (B)	E	C	52,66,67
Газированные напитки	2	B	E	C	68,69
Жирная пища	9	D	B	E	70-78
Мята	1	D	E	E	79
Горизонтальное положение	1	E	B	B	80
Сон на правом боку	3	B	B	E	81-83
Поздний ужин	3	E	Нет эффекта (B)	E	84-86

ным для частых и тяжелых симптомов рефлюкса и что данные являются недостаточными для модификации образа жизни при умеренном рефлюксе. Хотя все пациенты должны быть осведомлены о факторах, которые могут ухудшить их симптомы ГЭРБ, изменение образа жизни в одиночку в целом обеспечивают недостаточную помощь для большинства пациентов с ГЭРБ [14]. Положения Американской гастроэнтерологической медицинской ассоциации по ведению ГЭРБ (2008) гласят, что отсутствие рекомендаций обусловлено отсутствием достаточных доказательств за или против для их формулирования; в широком смысле пропаганда изменения образа жизни для всех (без индивидуального подхода) пациентов с ГЭРБ [15]. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации, основными принципами терапии ГЭРБ являются модификация образа жизни, снижение внутрипищеводного уровня pH путем нейтрализации кислотной среды, пода-

вления желудочной секреции лекарственными препаратами, или, реже, антирефлюксными хирургическими вмешательствами. У больных ГЭРБ частота и тяжесть симптомов значительно различаются между собой, иногда симптомы рефлюкса не отвечают диагностическим критериям ГЭРБ и требуют назначения, по мере необходимости, низкодозовых интермитирующих курсов терапии и коррективы образа жизни [22].

Таким образом, проблема состоит в том, что рекомендации многочисленны, и далеко не каждая из них применима ко всем пациентам. То есть, если у определенного пациента, например, нет изжоги в ответ на употребление кофе, то этот продукт можно ему не запрещать. Пациенту с выраженными симптомами изжоги или регургитации в ночное время, мешающими сну даже при применении кислотоснижающих средств, может помочь поднятие изголовья кровати. Точно так же, пациенту, страдающему

Табл. 2

Факторы, провоцирующие ГЭРБ. Исследования модификации образа жизни и прекращения курения

Фактор	№	Повышение функции НПС	Ухудшение pH	Усиление симптомов	Референс
Табак	3	E	Нет эффекта (B)	Нет эффекта (B)	15,87,88
Алкоголь	1	Нет эффекта (B)	Нет эффекта (B)	NA	27
Ожирение	5	E	B	B	89-93
Кофе и кофеин	14	E	E	E	NA
Шоколад	0	E	E	E	NA
Острая пища	0	E	E	E	NA
Цитрусовые	0	E	E	E	NA
Газированные напитки	0	E	E	E	NA
Жирная пища	0	E	E	E	NA
Мята	0	E	E	E	NA
Горизонтальное положение	3	E	A	B	80,94,95
Сон на правом боку	3	B	B	E	81-83
Поздний ужин	2	E	B	E	84-85

где NA – недостаточно данных

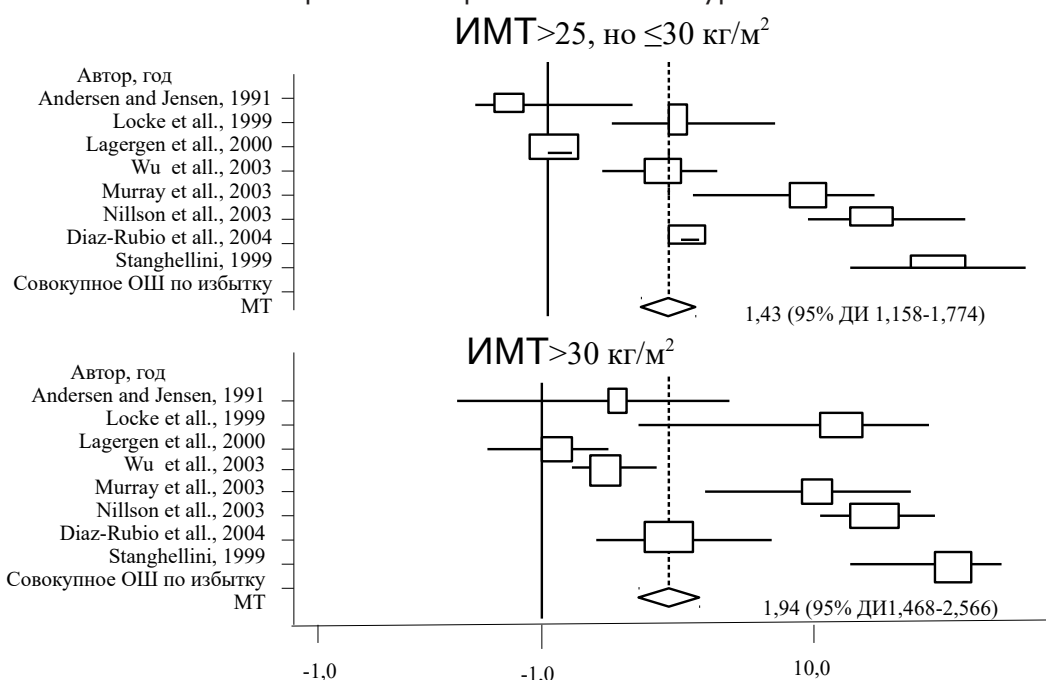


Рисунок 1. Взаимосвязь индекса массы тела и риска развития симптомов ГЭРБ.

изжогой после принятия алкоголя, кофе или пряной пищи, поможет отказ от этих продуктов.

Так какова же эффективность модификации образа жизни при ГЭРБ, согласно данным доказательной медицины? В общем, как известно, изменения образа жизни, рекомендуемые для пациентов с ГЭРБ, объединяют в 3 категории:

1) избегание употребления пищи, которая может вызвать рефлюкс (кофе, алкоголь, шоколад, жирная пища);

2) избегание употребления продуктов, способных вызвать изжогу (газированные напитки, кислые (например, цитрусовые) или пряные продукты);

3) поведение, которое может уменьшить поражение пищевода кислотой (снижение массы тела, отказ от курения, сон на кровати с приподнятым изголовьем, избегание приемов пищи меньше чем за 2-3 часа до сна).

В исследовании, проведенном Т. Kaltenbach, изучали провоцирующие факторы и их физиологическое воздействие на течение ГЭРБ. Из 2039 исследований 100 были включены в этот анализ. Из них, только в 16 исследованиях изучали влияние изменения образа жизни на течение ГЭРБ. В Таблицах 1, 2 представлены данные, которые описывают физиологическое доказательство вмешательства образа жизни на течение ГЭРБ (таблица 1), а затем имеющихся фактических данных об изменении образа жизни и влияния на ГЭРБ (таблица 2) [16].

В результате проведенного мета-анализа пришли к выводу, что существует положительная связь между модификацией образа жизни и течением ГЭРБ и что такие мероприятия должны рекомендоваться в качестве первой линии терапии ГЭРБ. Известно, что

курение, алкоголь, шоколад, употребление жирной пищи и цитрусовых может негативно повлиять на симптомы ГЭРБ или pH пищевода. Однако, на данный момент существует мало доказательств того, что прекращение влияния этих факторов позволит улучшить течение ГЭРБ. Поднятие головного конца кровати и снижение веса были связаны с улучшением симптомов ГЭРБ в случай-контролируемых исследованиях. Более крупные перспективные контролируемые исследования дают гарантию, что пациентам необходимо рекомендовать изменения образа жизни в лечении ГЭРБ.

Индекс массы тела (ИМТ)

По данным мета-анализа эпидемиологических исследований по выявлению взаимосвязи ожирения, ГЭРБ и ассоциированных с ней состояний, было установлено, что избыток массы тела (в пределах > 25, но ≤ 30 кг/м²) и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) были тесно взаимосвязаны с симптомами ГЭРБ. Так, отношение шансов (ОШ) наличия симптомов заболевания у пациентов с избыточной массой тела составило (1,43; 95%) доверительный интервал (ДИ) (1,158–2,677), а у лиц с ожирением, соответственно (1,94; 95%) ДИ (1,468–2,566). Аналогично у пациентов с избыточной массой тела ОШ наличия рефлюкс-эзофагита составило (1,76; 95%) ДИ (1,156–2,677), а аденокарциномы пищевода – (1,52; 95%) ДИ (1,147–2,009). В то же время у лиц с ожирением ОШ развития аденокарциномы пищевода было еще выше и составило (2,78; 95%) ДИ (1,850–4,164) (рис. 1) [17].

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном Mathus-Vliegen ЕМ. и со-

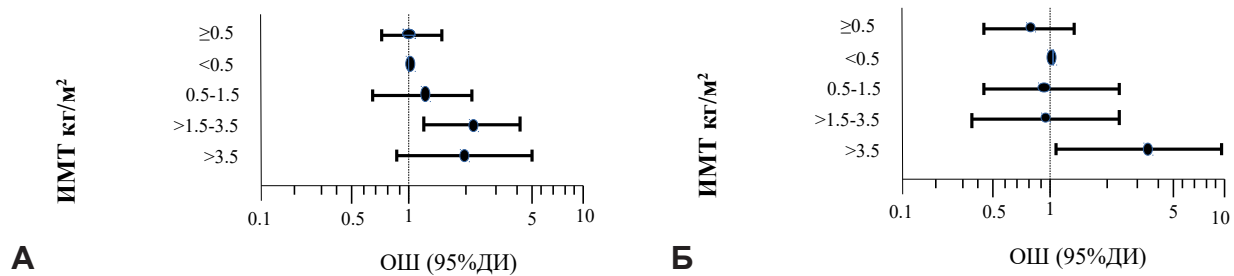


Рисунок 2. Изменение симптомов ГЭРБ на фоне снижения массы тела (А- снижение симптомов ГЭРБ, Б-исчезновение симптомов ГЭРБ).

авт., было выявлено, что при снижении массы тела происходит сокращение длительности периода с внутрипищеводным рН менее 4 (от 5,60% до 3,72%, $p < 0,05$), а также была установлена тесная корреляционная связь между уменьшением окружности талии и продолжительностью кислого рефлюкса ($r = 0,78$; $p = 0,0001$) [23].

Проспективное популяционное когортное исследование The HUNT Study, проведенное Eivind Ness-Jensen и соавт. в 2013 г., выявило снижение и исчезновение выраженности тяжелых симптомов ГЭРБ в зависимости от степени снижения ИМТ при использовании антирефлюксных препаратов по крайней мере раз в неделю (Рис. 2) [24].

Рассмотрим более подробно, что говорят рекомендации по этому поводу. Положения Американской гастроэнтерологической медицинской ассоциации по ведению ГЭРБ (2008 г.) говорят (степень В), что снижение массы тела следует рекомендовать больным с избыточным весом или ожирением, имеющим пищеводные проявления ГЭРБ [15].

Американский колледж гастроэнтерологии [18] считает, что снижение массы тела на течение ГЭРБ уменьшает выраженность симптомов, улучшает показатели внутрипищеводного рН. Строго рекомендуется пациентам с ИМТ > 25 кг/м² или пациентов с недавним увеличением массы тела [19-21].

Всемирная гастроэнтерологическая организация говорит о том, что контролируемое снижение массы тела при избыточном весе и ожирении является важной частью долгосрочной терапии ГЭРБ и его не следует игнорировать в качестве терапевтического воздействия, так как оно может уменьшить частоту и интенсивность симптомов и снизить степень эрозивного эзофагита (ЭЭ) при его наличии [22].

Российская гастроэнтерологическая ассоциация: изменение образа жизни следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения пациентов с ГЭРБ. В первую очередь, необходимо снизить массу тела, если она избыточна [13].

Канадская ассоциация гастроэнтерологов: мало данных об эффективности модификации образа жизни у пациентов с мягкой ГЭРБ, но клинический опыт показывает, что они могут быть полезны, если есть очевидные диетические или фармакологические провоцирующие факторы, или если присутствует ожирение, курение или чрезмерное употребление алкоголя [14].

Таким образом, с точки зрения доказательной медицины и клинических рекомендаций можно говорить о том, что существует прямая зависимость между изменением массы тела (в сторону, как увеличения, так и уменьшения) и частотой возникновения симптомов ГЭРБ. Поэтому пациентам с избыточной массой тела и ожирением необходимо в первую очередь рекомендовать снижение массы тела.

Литература

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
2. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population-the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1725-1733.
3. Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastro-oesophageal reflux disease on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:259-272.
4. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-831.
5. И.А. Клярская, Е.В. Семенюхина, В. В. Кривой, Гунта Раман Кумар / Нарушение моторики органов пищеварения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — № 2. — С.73-78;
6. И.А. Клярская, Е.В. Семенюхина, В. В. Кривой, Гунта Раман Кумар / Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с ожирением на фоне сахарного диабета 2 типа // Крымский терапевтический журнал. — 2016. — № 1. — С.53-59;
7. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:924-932.
8. Herscovici T, Mashimo H, Fass R. The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:819-830.
9. Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ, et al. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:650-661.
10. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639-649.
11. Kabrila PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431-438.
12. Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Engl J Med* 1971;284:1136-1137.
13. Пивакин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации // Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация. 2014. Москва. 23 с.
14. Armstrong D. et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – update 2004 *Can J Gastroenterol* 2005;19:15-35.
15. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease *GASTROENTEROLOGY* 2008;135:1383-1391
16. Tonya Kaltenbach, MD; Seth Crockett, MD; Lauren B. Gerson, MD, MS; // Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? *Arch Intern Med.* 2006;166(9):965-971. doi:10.1001/archinte.166.9.965.
17. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Metaanalysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 199-211.

18. Philip O Katz, Lauren B Gerson and Marcelo F Vela / *The American Journal of Gastroenterology* 108, 308-328 (March 2013) | doi:10.1038/ajg.2012.444 / *Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease* /
19. Jacobson BC et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340–2348.
20. Fraser-Moodie CA et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:337–340.
21. Mathus-Vliegen LM et al. Twenty-four-hour pH measurements in morbid obesity: effects of massive overweight, weight loss and gastric distension. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:635–640.
22. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease / *World Gastroenterology Organisation* 2015
23. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:1246–1252.
24. Ness-Jensen E1, Lindam A, Lagergren J, Hvee / *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):376-82. doi: 10.1038/ajg.2012.466. Epub 2013 Jan
29. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study.

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы

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

Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: modern state of the problem

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova

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

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, диагностика, лечение

Резюме

Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы

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

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее вероятных нарушений ритма сердца в практике терапевта. Частота ФП неуклонно прогрессирует с возрастом и у пациентов старших возрастных групп достигает 25% случаев наблюдений. Результаты многочисленных крупных международных исследований нашли отражение в обновленных рекомендациях Европейской Ассоциации Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2016 г., согласованных с Европейской Организацией Инсультов (ESO).

В протоколе четко сформулировано понятие клапанной фибрилляции, включающее митральный стеноз или механический протез клапанов сердца. Этим пациентам рекомендуется длительная терапия антагонистами витамина К, во всех остальных случаях для профилактики инсульта предпочтительно отдается новым оральным антикоагулянтам. Терапия оральными антикоагулянтами проводится после модификации факторов риска кровотечений, которые разделены на категории модифицируемых, потенциально модифицируемых и немодифицируемых.

Изменены подходы к комбинированной терапии оральными антикоагулянтами и антиагреган-

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, 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 им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Ицкова Елена Анатольевна – 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: itskova@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна – 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: turna-e@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Лутай Юлия 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: 25u@rambler.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна – 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: elenakostyukova@rambler.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

тами, сроки которой индивидуализированы у больных острым коронарным синдромом и у пациентов, подвергшихся коронарному стентированию, в зависимости от геморрагического и тромботического рисков. Даны рекомендации по возобновлению антикоагулянтной терапии у больных с ишемическим инсультом и интракраниальным кровоотечением.

Расширены показания к использованию катетерной абляции, как метода контроля синусового ритма. Катетерная абляция рассматривается, как стратегия первого выбора, не только у пациентов с минимальными структурными изменениями миокарда, но и при органическом заболевании сердца, в том числе при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, диагностика, лечение

Abstract

Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: modern state of the problem

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, Y.A. Lutai, E.A. Kostyukova

Atrial fibrillation (AF) is one of the most probable cardiac arrhythmias in the practice of the therapist. AF frequency is steadily progressing with age and in patients of older age groups reaching 25% of the observations. The results of numerous large international studies are reflected in the updated recommendations of the European Association of Cardiology (ESC) and the European Association of Heart Rhythm (EHRA) in 2016, agreed with the European Organization for stroke (ESO).

The concept of valvular atrial fibrillation, including mitral stenosis or prosthetic mechanical heart valves is clearly formulated in the report. It is recommended prolonged treatment with vitamin K antagonists, in all other cases, for the prevention of stroke, preference is given to the new oral anticoagulants for these patients. Oral anticoagulant therapy is conducted after modification bleeding risk factors, which are divided into categories modifiable, potentially modifiable and non-modifiable.

Changed approaches to combination therapy with oral anticoagulants and antiplatelet agents, terms which are individualized in patients with acute coronary syndrome and in patients undergoing coronary stenting, according to the hemorrhagic and thrombotic risks. Recommendations are given for the resumption of anticoagulation in patients with ischemic stroke and intracranial hemorrhage.

Indications for catheter ablation as a method of sinus rhythm control are extended. Catheter ablation is considered as a strategy of first choice, not only in patients with minimal structural changes in the myocardium, but also in organic heart disease, including heart failure.

Keywords: atrial fibrillation, diagnosis, treatment

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее вероятных нарушений ритма сердца в практике терапевта [2, 4]. Частота ФП неуклонно прогрессирует с возрастом и у пациентов старших возрастных групп достигает 25% случаев наблюдений [4, 9, 10]. Пациент с ФП в анамнезе требует особого внимания, т.к. эта аритмия сопровождается повышением риска развития ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений, прогрессированием аритмогенной кардиопатии и сердечной недостаточности, что приводит к увеличению уровня смертности, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом [6, 13]. Поиску новых эффективных методов лечения и улучшения прогноза больных ФП посвящены многочисленные крупные международные исследования. Результаты этих исследований нашли отражение в обновленных рекомендациях Европейской Ассоциации Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Ритма Сердца (EHRA) 2016 г., согласованных с Европейской Организацией Инсультов (ESO). Обновленные стандарты по ведению пациентов с ФП отражают взгляд на проблему со стороны различных специалистов, сталкивающихся с такими больными на разных этапах, в том числе неврологов и карди-

хирургов, что позволит руководствоваться в принятии решения пациентоцентрическим подходом.

В этом протоколе подробно анализируются механизмы формирования ФП, сопровождающиеся анатомическим и электрофизиологическим ремоделированием миокарда. Приводятся результаты математических моделей вероятности развития ФП при различных коморбидных состояниях и факторах риска [3, 12]. Подробно обсуждаются подходы к профилактике ФП при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, клапанной болезни сердца, ишемической болезни сердца, сахарном диабете, ожирении, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек.

В классификации ФП сохранены подходы к формулировке впервые выявленной, пароксизмальной, персистирующей, длительно существующей персистирующей и перманентной (постоянной) форм аритмии. Дано более четко сформулированное понятие клапанной фибрилляции, при которой для профилактики инсульта, по-прежнему, препаратами выбора являются антагонисты витамина К (АВК). Под клапанной ФП рекомендуется понимать только ФП у больных с митральным стенозом или механическим протезом клапанов сердца [8, 11].

В ведении больных ФП, как и ранее, обсуждаются две основные стратегии – контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений. При выборе стратегии контроля ритма сердца, фармакологическая кардиоверсия рассматривается только в сроках до 48 часов. С целью проведения фармакологической кардиоверсии перечень лекарственных препаратов, включающих амиодарон, пропафенон, флекаинид, ибутилид, вернакалант, остался без изменений. В сроках ФП свыше 48 часов, больному рекомендуется плановая электрическая кардиоверсия после проведения профилактики инсульта оральными антикоагулянтами (ОАК).

С целью длительного контроля ритма сердца, кроме антиаритмических лекарственных средств, включающих пропафенон, соталол, амиодарон, дронадарон, флекаинид, рассматривается катетерная абляция. При этом, показания к проведению этого инвазивного вмешательства в рекомендациях 2016 г. значительно расширены. Катетерная абляция рассматривается, как стратегия первого выбора, не только у пациентов с минимальными структурными изменениями миокарда, но и при органическом заболевании сердца, в том числе при сердечной недостаточности [8, 11].

При выборе стратегии контроля частоты сердечных сокращений у больных с уровнем фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% рекомендуются бета-адреноблокаторы, дигоксин, кордарон. Пациентам с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ могут быть использованы бета-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин.

Основные изменения в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2016 г коснулись главы профилактики мозгового инсульта. Для оценки риска инсульта, по прежнему, рекомендуется шкала CHA₂DS₂-VASc. Но, такой фактор, как женский пол самостоятельного прогностического значения не имеет. Так, ОАК обязательны при наличии ≥ 2 факторов риска у мужчин и ≥ 3 факторов риска у женщин. При наличии 1 фактора риска у мужчин и 2 факторов риска у женщин, ОАК так же могут быть рекомендованы [8].

У пациентов с клапанной ФП, в том числе у больных с биологическими протезами клапанов сердца, предпочтительны «новые оральные антикоагулянты» (НОАК) [1, 7]. Группа НОАК в настоящее время представлена дабигатраном, апиксабаном, ривароксабаном и незарегистрированным в Российской Федерации эдоксабаном. Применение в качестве возможной альтернативы ОАК монотерапии или комбинации дезагрегантов, в отличие от версии Европейских рекомендаций 2012 г., не рекомендуется.

Учитывая, что терапия ОАК может осложняться кровотечениями, назначение этих препаратов рекомендуется после оценки геморрагического риска и модификации факторов риска кровотечений. К модифицируемым факторам риска кровотечений отнесены неконтролируемая артериальная гипертензия свыше 160 мм рт. ст., лечение антиагрегантами или

НПВП, лабильное МНО при использовании АВК, алкоголь (более 8 доз в неделю). Потенциально модифицируемыми факторами риска являются анемия, нарушение функции печени и почек, а также изменение количества или функции тромбоцитов. Немодифицируемые геморрагические факторы риска – возраст более 65 лет, большие кровотечения в анамнезе, перенесенный инсульт, потребность в диализе или почечный трансплантат, малигнизация, генетические факторы. Учитывая более широкое применение для профилактики инсульта у больных ФП новых оральных антикоагулянтов, шкала риска кровотечений HAS-BLED в рекомендациях 2016 г. не обсуждается, т.к. она может быть информативна только при использовании АВК [8].

При появлении клинических признаков острого нарушения мозгового кровообращения терапия ОАК должна быть прекращена до верификации диагноза. При наличии транзиторной ишемической атаки применение ОАК возобновляется в первый день. Больным с установленным ишемическим инсультом для решения вопроса о сроках применения ОАК рекомендуется использовать шкалу NIHSS. Наличие менее 8 баллов по данной шкале позволяет рассмотреть терапию ОАК через трое суток. При наличии 8 и более баллов у больных с умеренным или большим инфарктом мозга, с учетом вероятной геморрагической трансформации инсульта, возврат на оральные антикоагулянты возможен только после повторной компьютерной томографии мозга в сроках от 6 до 12 суток. Впервые обсуждается рекомендация возобновления через 4-8 недель ОАК после перенесенного геморрагического инсульта.

Особое внимание уделено комбинированной терапии с применением ОАК и антиагрегантов. У больных острым коронарным синдромом (ОКС) рекомендуется продолжительность тройной терапии планировать с учетом риска кровотечения. Больным, имеющим невысокий геморрагический риск, тройная терапия ОАК, ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем может проводиться в течение 6 месяцев, после чего один из дезагрегантов отменяется и комбинация ОАК и дезагреганта далее используется до 12 месяцев, с момента развития ОКС. После 12 месяцев рекомендуется монотерапия ОАК. При высоком геморрагическом риске продолжительность тройной терапии уменьшается до 1 месяца [5, 7]. Пациентам, подвергшимся коронарному стентированию, тройную терапию рекомендуется проводить в течение месяца, затем, в зависимости от геморрагического риска, в течение 6 или 12 месяцев использовать комбинацию ОАК и антиагреганта, после чего длительно применяется монотерапия ОАК [5, 8, 11].

Также в рекомендациях делается акцент на раннюю диагностику ФП, до развития первого инсульта. В настоящее время имеется достаточно доказательств в поддержку скринингового проведения электрокардиографии, как целенаправленно, так и при контактах с пациентами по другим поводам, например, у всех людей старше 65 лет, или у

представителей групп высокого риска, например, у пациентов с электрокардиостимуляторами. Поскольку многие люди с фибрилляцией предсердий не знают о ее существовании, и ее удастся выявить только при развитии у них первого инсульта, такая ранняя диагностика позволит нам предотвращать эти инсульты с помощью антикоагуляции.

Поскольку результаты исследований показывают, что катетерная абляция не менее безопасна, чем прием антиаритмических препаратов, она рекомендуется в качестве первой линии лечения для отобранных пациентов. В качестве первого выбора техники вмешательства рекомендуется изоляция легочных вен, а более обширные варианты абляции резервируются для повторных операций у пациентов с рецидивами ФП. На долгосрочном этапе после катетерной абляции достаточно часто возникают рецидивы ФП, и для тех пациентов, у которых не удастся удерживать синусовый ритм с помощью обычных препаратов для контроля ритма, разумными вариантами могут быть как гибридное лечение, подразумевающее катетерную абляцию совместно с антиаритмическими препаратами, так и кардиохирургическое лечение ФП [8].

Организация лечебного процесса на современном этапе развития медицины не возможна без строго детерминированных стандартов терапии. Особый вес в этом плане имеют консолидированные при помощи усилий международных экспертов рекомендации, основанные на данных доказательной медицины высшего уровня. Интегрированный и поэтапный подход в ведении пациентов с ФП позволит обеспечить доступность специализированной помощи и лечения с целью снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и улучшения качества жизни.

Литература

1. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol* 2013; 170: 215-220.

2. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S, SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation specific management study (SAFETY). *PLoS One* 2013;8:e65795.
3. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, Knaut M, Ravens U. The G protein-gated potassium current I(Kr,AC) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:3697-3706.
4. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687-1691.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; doi: 10.1093/europace/euv309.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
7. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nation wide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-1585.
8. P Kirchhof, S Benussi, D Kotecha, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*.
9. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485-490.
10. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC, Lip GY. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161: 39-44.
11. Thomas F, Lüscher. Atrial fibrillation: today's guideline-based management. *Eur Heart J* 2016 37: 2847-2850.
12. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res* 1999;85:428-436.
13. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.

Эластометрия в диагностике заболеваний печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Т.А. Цапак

Role of transient elastography in diagnostic of liver disease

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

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

Ключевые слова: эластометрия, заболевания печени

Резюме

Эластометрия в диагностике заболеваний печени

И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко, Е.В. Семенихина, В.В. Кривой, Т.А. Цапак

Транзиентная эластометрия, известная под брендовым названием «Фиброскан» является неинвазивным количественным методом оценки фиброза печени. Одновременно с оценкой стадии фиброза происходит определение и количественная оценка стеатоза печени при помощи функции CAP (параметр контролируемого затухания в ткани печени). Метод ТЭ был разработан Французской компанией «Echosens» при поддержке Французского правительства. Исследование заключается в проведении 10 измерений жесткости (измеряемой в кПа) в межреберном промежутке, путем измерения скорости распространения механической волны. Из десяти измерений рассчитывается медиана, которая в дальнейшем сравнивается с картой значений «Фиброскан». Разброс значений составляет от 1,5 кПа до 75 кПа. У 90-95% здоровых пациентов жесткость печени ниже 7 кПа.

Фиброз печени ассоциирован со значительным уровнем заболеваемости и смертности и возникает в ответ на воздействие триггерных факторов, таких, как повреждение печени, воспаление, инфекция. Фиброз возникает при замещении здоровой ткани фиброзной, может располагаться локально и диффузно и прогрессировать с развитием цирроза, что повышает риск развития ГЦК. Определение стадии фиброза печени важно для принятия решения о начале лечения, оценке эффективности лечения и проведении скрининга на наличие ГЦК. «Золотым» стандартом определения фиброза является биопсия печени, позволяющая дифференцировать хронические заболева-

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». Контактная информация: klira3@yandex.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 (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: ya.shelih@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, 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), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimjt@mail.ru

Семенихина Елена Валериевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Контактная информация: semenikhina_ekaterina@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович, 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), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivoy@mail.ru

Цапак Татьяна Анатольевна, 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), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

ния печени. Фиброскан позволяет только определить жесткость печени и наличие и степень стеатоза. Однако много пациентов отказываются от проведения биопсии печени из-за дискомфорта. При проведении ТЭ оценивается участок печени в 200 раз больший, чем при биопсии печени.

Ключевые слова: эластометрия, фиброз, стеатоз, хронические заболевания печени.

Abstract

Role of transient elastography in diagnostic of liver disease

I.L. Kliaritskaia, E.O. Shelikhova, Y.A. Moshko, E.V. Semenikhina, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

Transient elastography known by the brand name FibroScan is a non-invasive test to quantify liver fibrosis. It also detects and quantifies liver steatosis using the Controlled Attenuation Parameter (CAP). The French company Echosens created transient elastography as a product of French government-funded research. The full exam requires for the operator to obtain 10 measurements of stiffness (in kPa) from the patient by pressing a probe in between the ribs. From the ten results, the median number is obtained and compared with the designated values on the FibroScan Scoring Card. The scoring card results range from 1.5 kPa to 75 kPa. Between 90–95% of healthy people without liver disease will have a liver scarring measurement less than 7.0 kPa

Fibrosis of the liver, which is associated with significant morbidity and mortality, occurs as a result of an exaggerated healing response triggered by chronic insults to the liver such as injury, infection, and inflammation. Fibrosis of the liver develops when scar tissue replaces normal liver tissue. It can be localized or diffuse, and it can progress to cirrhosis, which increases the risk of developing liver cancer. Assessing the degree of fibrosis is important when making decisions about starting treatment, assessing treatment response, and screening for liver cancer. The current gold standard for assessing the condition of the liver is by performing a liver biopsy. Liver biopsies are useful for distinguishing between viruses affecting the liver and other causes of chronic liver disease, whereas FibroScan can only test the stiffness and steatosis. However, many patients refuse biopsies due to discomfort. FibroScan will measure a liver volume of 3cm³ this unit of measure is an area, not a volume -->, up to 200 times larger than does a liver biopsy, since a larger volume of biopsy specimen could be harmful for patients

Key words: Transient elastography, liver fibrosis and steatosis, liver diseases

Эластометрия – метод измерения жесткости тканей путем создания сдвиговых деформаций и анализа этих деформаций, с помощью ультразвуковых диагностических сканеров или магниторезонансных томографов [1].

Методы эластометрии можно разделить на четыре основные группы (Рис. 1.):

- поперечно-волновая эластометрия на основе механически сгенерированного импульса, включает в себя транзиентную эластометрию (ТЭ), (FibroScan, Echosens, Париж, Франция);

- поперечно-волновая эластометрия на основе акустического луча, включает в себя:

- ✓ 2D поперечно-волновую эластометрия / Методику pSWE/

- ✓ Метод ультразвуковой визуализации с усиленным акустическим импульсом (ARFI);

- эластометрия в режиме реального времени (RTE);

- магнитно-резонансная эластометрия (МР-эластометрия).

Сравнение различных способов эластометрии приводится в таблице 1.

Главное преимущество методов эластометрии в том, что они могут быть легко воспроизведены с течением времени у больных, которые получают лечение (в том числе противовирусную терапию). По результатам эластометрии можно судить об эффективности терапии и уменьшении фиброза печени. Кроме того, улучшение показателей эластометрии можно использовать для прогнозирования клинических исходов [2].

Наиболее широко используемым и подтвержденным неинвазивным физическим методом оценки фиброза является ТЭ.

Транзиентная эластометрия

Транзиентная эластометрия (ТЭ) относится к неинвазивным методам диагностики фиброза печени, применяющим физический подход для диагностики жесткости печени. ТЭ. Наряду с биохимическими методами оценки фиброза печени, рекомендована в качестве первого метода оценки фиброза печени у пациентов с гепатитом С, В, коинфекции гепатита С и ВИЧ инфекции, неалкогольной жировой болезнью печени, алкогольной болезнью печени и аутоиммунным гепатитом [3]. Применение комбинации неинвазивных методов диагностики фиброза печени (предпочтение отдается комбинации ТЭ и сывороточных биомаркеров) повышают уровень диагностики выраженного и тяжелого фиброза и в 50-86% случаев позволяют избежать биопсии печени [4].

Преимущества ТЭ состоят в:

- простоте и скорости проведения;
- неинвазивности и безболезненности для пациента;

Способы эластометрии

Метод	ТЭ	pSWE	Arfi	Rte	MP-эластометрия
Визуализация печени	нет	да	да	да	да
Используемая сила	Внешний механический импульс	Внутренний акустический луч	Множественные акустические лучи	Сердцебиение	Внешнее устройство
Исследуемая зона	Мономерная зона 1х4см	Мономерная зона 1х0,5см	2D -изображение 5х5 см	Нет количественного выражения- «относительная эластометрия»	2D-3D изображение всего органа
Результат	Количественный результат выраженный в кПа	Количественный результат выраженный в м/с	Количественный результат выраженный в кПа или м/с в широком диапазоне	Качественный	Количественный результат выраженный в кПа

- одновременной оценке фиброза и стеатоза печени;
- отсутствия зависимости результата исследования от оператора;
- получении результата в режиме реального времени.

Методика проведения:

Эластометрия осуществляется утром натощак в положении лежа на спине, с поднятой правой рукой, чтобы облегчить доступ к правой доле печени. Датчик устанавливается в 9-11-м межреберье на уровне, где проводится биопсия печени. Находится участок 6 см в глубину, без крупных сосудистых структур, где производится 10 измерений ("shots").

Результаты выражаются в кПа в диапазоне от 1,5 до 75 кПа, с нормальными значениями около 5 кПа, они обычно выше у мужчин и у пациентов с низким или высоким индексом массы тела [5].

Фиброз печени оценивается с помощью измерения скорости низкочастотной (50 Гц) механической волны, распространяющейся в ткани печени. Эта скорость напрямую связана с плотностью ткани, называется модулем упругости (выраженной в $E = 3 \rho v^2$, где v – скорость волны, ρ – плотность ткани,

предполагаемая как константа). Чем жестче ткань, тем быстрее поперечная волна распространяется. Клиническая интерпретация результатов эластометрии должна проводиться только врачом, с полным знанием демографических особенностей пациентов, этиологии заболевания и с учетом лабораторных показателей [5,6,7,3]. Примеры интерпретации результатов эластометрии представлены на рис. 2.

Кроме определения степени фиброза при проведении транзистентной эластометрии с использованием аппарата FibroScan® 502 Touch, происходит одновременное количественное определение стеатоза печени. Это позволяет сделать функция CAP™ (параметр контролируемого затухания в ткани печени). CAP™ является величиной затухания ультразвука, которая соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн при их распространении через ткань печени. Метод основан на свойстве ультразвуковых сигналов «затухать» в тканях, содержащих жир. CAP™ выражается в децибелах на метр (дБ/м). Данная опция позволяет обнаружить минимальную жировую дистрофию печени, начиная от 5% поражения паренхимы печени по сравнению с УЗИ от 20% [8]. Важно отметить, что на значение CAP не влияет фиброз и воспаление. Кроме того,

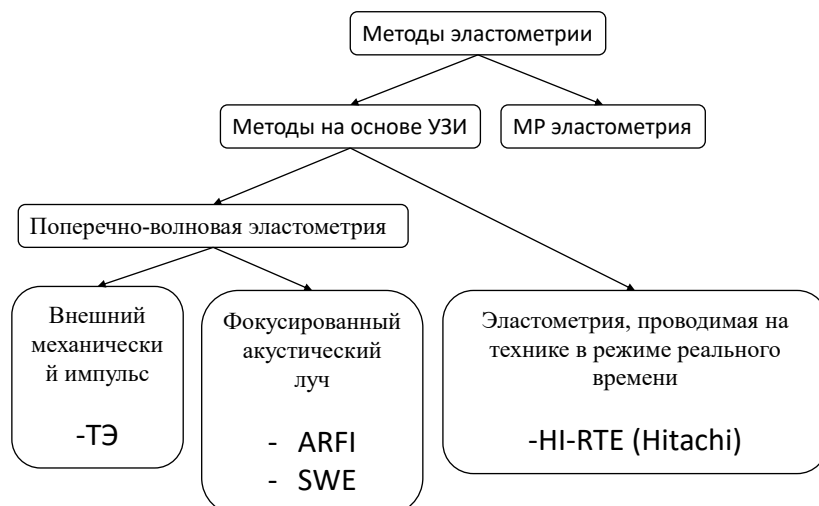


Рис. 1. Методы эластометрии

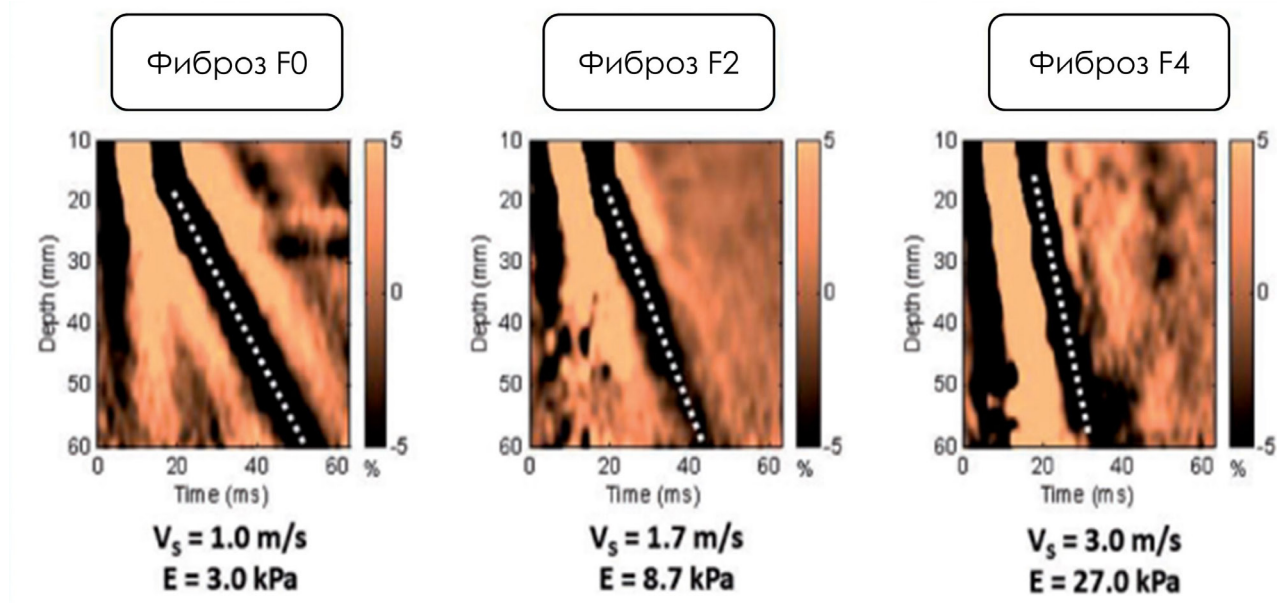


Рис. 2. Интерпретация данных эластометрии

данная модификация фиброскана оснащена усовершенствованными датчиками:

✓ **Датчик S+probe**, позволяет проводить исследование у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет и у взрослых пациентов имеющих астенический тип телосложения или у пациентов, находящихся в состоянии истощения.

✓ **Датчик XL+Probe** позволяет исследовать жесткость печени у пациентов с ожирением или пациентов с толщиной подкожной клетчатки до 3,5 см.

Применение транзистентной эластометрии при различных хронических заболеваниях печени

Данные ТЭ имеют тесную корреляцию с стадией фиброза по шкале METAVIR. Ряд исследователей подтвердили эти результаты [9], в том числе у пациентов с гепатитом В [10], а также при коинфекции ВИЧ+ВГС [9]. ТЭ является надежным методом для диагностики цирроза у пациентов с хроническими заболеваниями печени [10]. ТЭ точнее определяет цирроз печени, чем выраженный фиброз. Значения под кривой для диагностики выраженного фиброза (F2), тяжелого (F4) и цирроза составили 0,86 0,89 и 0,93, соответственно.

Чувствительность и специфичность в определении F2 (74,3;78,3), F3 (74; 63,8) и F4 (84,6; 81,5) [11]. Как утверждают рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени 2015 года: «ТЭ является наиболее точным неинвазивным методом выявления цирроза печени у больных с вирусными гепатитами (A1)» [3]. Алгоритм применения ТЭ при вирусном гепатите С и В представлен на рис. 3 и 4.

Использование ТЭ при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) было оценено в недавнем метаанализе 9 исследований, включавших 1047 пациента НАЖБП. Общий результат определил, что ТЭ

определяет F≥3 (чувствительность-85%, специфичность- 85%), F=4 (92% и 92%) и F≥2 (79% и 75%) [12].

Использование ТЭ при алкогольной болезни печени имеет определённые ограничения. Прием алкоголя в гепатотоксических дозах и развитие алкогольного гепатита влияет на показатели жесткости печени, определяемые при помощи ТЭ, поэтому проводить ТЭ рекомендует на фоне отказа от приема алкоголя, однако длительность такого воздержания пока не установлена [13].

Сравнение результатов ТЭ и биопсии печени для диагностики выраженности фиброза при алкогольной болезни печени оценивалось в метаанализе 14 исследований по Кокрановской методологии. Чувствительность и специфичность определения тяжелого фиброза (F3) составляет 0.92(0.89-0.96) и 0.70(0.61-0.79), а цирроза (F4) -0.95(0.87-0.98) и 0.71(0.56-0.82) соответственно [14].

Применение ТЭ при других хронических заболеваниях печени

Применение ТЭ при других хронических заболеваниях печени доказало отчётливую взаимосвязь с гистологически подтвержденной стадией фиброза печени ($p>0,0001$), но отсутствие корреляции с активностью воспалительного процесса [15].

При НАЖБП «биомаркеры и шкалы оценки фиброза также, как и транзистентная эластометрия, представляют собой приемлемые неинвазивные методы идентификации случаев с низким риском наличия тяжелого фиброза и цирроза (A2). Для контроля за прогрессированием фиброза в клинической практике может использоваться сочетание биомаркеров или оценочных шкал с транзистентной эластометрией, хотя эта стратегия требует валидации (C2)» [16]. Использование контролируемого параметра затухания при проведении эластометрии для оценки стеатоза печени — позволяет выявить

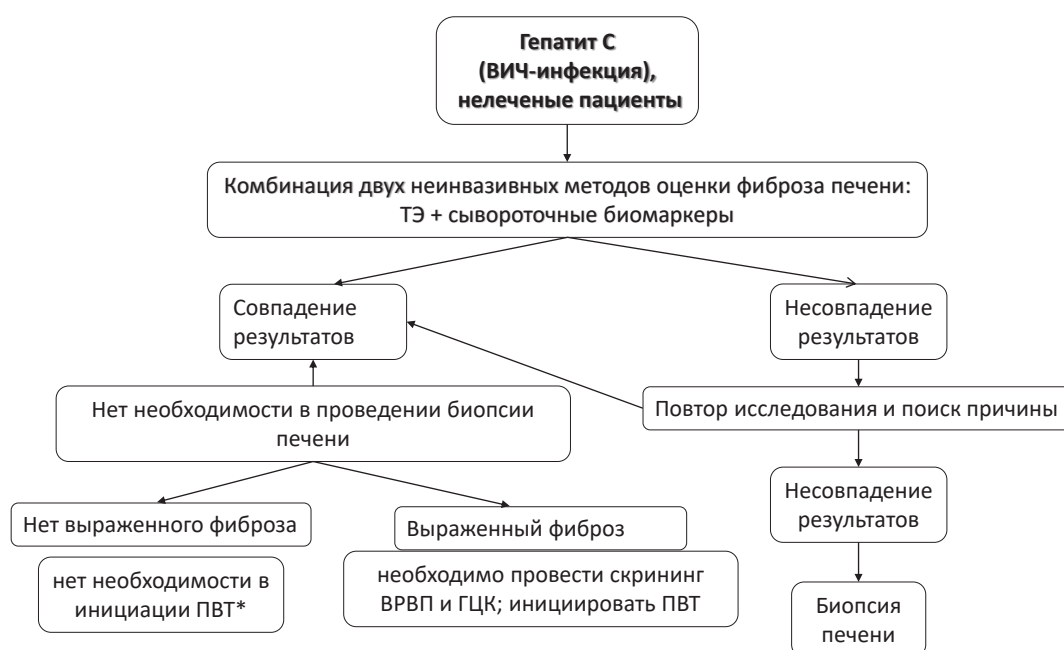


Рис. 3. Алгоритм использования неинвазивных методов оценки фиброза печени у нелеченых пациентов с ВГС или коинфекции ВГС/ВИЧ.

стеатоз, но обладает ограниченной способностью дифференцировать его гистологические стадии; результаты ТЭ никогда не сопоставлялись с результатами оценки стеатоза с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC)- «золотого» стандарта определения стеатоза печени. Однако, ряд авторов определяет высокую корреляцию значений контролируемого параметра затухания с гистологической оценкой стеатоза печени. [17,18,19,20]. Необходимо отметить и тот факт, что предложенная разработчиками шкала оценки стеатоза: S1 — 230–249,9 дБ/м, для S2 — 250– 276,9 дБ/м, для S3 — 277 дБ/м и более, подвергается пересмотру различными авторами.

Информативность ТЭ и ФиброТеста (ФТ) для диагностики стеатоза и фиброза печени у больных с СД2 и НАЖБП была исследована на 67 пациентах в ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы по руководством Бакулина И.Г. Качество и достоверность эластометрии и ФиброТеста, по данным ROC-анализа, расцениваются как хорошая: AUROC-0,7 и AUROC-0,8 соответственно. Достоверность ФТ и ТЭ для стадии F-4 оценивается как очень хорошая (AUROC для F4-0,86). [8].

Применение CAP у 75 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и НАЖБП было исследовано I. Mikolasevic и соавторами и было доказано, что ТЭ

может быть использована как быстрый простой надежный скрининг наличия стеатоза и фиброза печени у таких групп пациентов [21]. Максимальная диагностическая точность определения $\geq S2$ и $S3$ составляет (82.06% и 81.59%), а $S1$ - только 76.11% [22].

Функция CAP использовалась для оценки стеатоза печени у ВИЧ- инфицированных пациентов. Noboru Hirashima и соавторами определили, что у 42.3% ВИЧ-инфицированных пациентов из 25 определялся выраженный стеатоз [23].

Мониторинг прогрессирования заболевания и прогноз

Портальная гипертензия

Портальная гипертензия является важным диагностической находкой у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени любой этиологии, что приводит к развитию осложнениям и снижению выживаемости пациентов [33,34].

Прямое измерение степени портальной гипертензии является инвазивным методом и редко используется в клинической практике из-за возможных осложнений. Измерение печеночного венозного градиента давления (ПВГД) является стандартом оценки портального давления, особенно у пациен-

Табл. 2

Оптимальные значения жесткости печени и селезенки для определения значительной (≥ 10 мм рт.ст) и тяжелой (≥ 12 мм рт.ст.) портальной гипертензии.

ПВГД	Метод	Значение	Специфичность, %	Чувствительность, %
≥ 10 мм рт.ст	ТЭ печени	17,4	88	87,5
	ТЭ селезенки	47,6	77,3	79,2
≥ 12 мм рт.ст.	ТЭ печени	20,6	82,8	80
	ТЭ селезенки	50,7	78,1	77,1

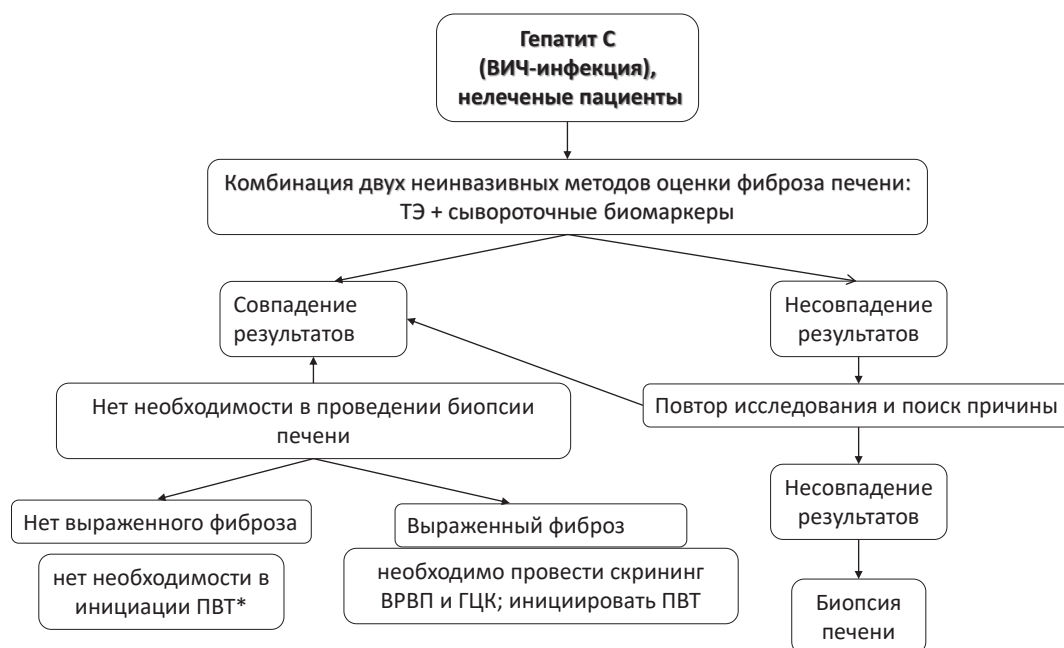


Рис. 4. Алгоритм использования ТЭ в лечении нелеченых пациентов с ВГВ.

тов с печеночной (синусоидальной) портальной гипертензией. ПВГД менее 5 мм рт.ст. считается нормальным, в то время как 6-9 мм ртутного столба определяется как субклиническая портальная гипертензия [34]. ПВГД ≥ 10 мм рт.ст. считается клинически значимой портальной гипертензией и связан с риском образования варикозного расширенных вен пищевода [35], клинической декомпенсацией [36], развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [37] или смерти после резекции печени при ГЦК [38]. ПВГД ≥ 12 мм рт.ст. указывает на тяжелую портальную гипертензию и является прогностическим для развития острого варикозного кровотечения [39]. ПВГД ≥ 16 мм рт.ст. связан с плохой выживаемостью пациентов с циррозом печени [39].

Несмотря на общую безопасность измерения ПВГД, существуют некоторые ограничения, связанные с проведением этой диагностической процедуры: обучение персонала, опыт, увеличение расходов на здравоохранение и дискомфорт пациента.

В настоящее время исследуются различные неинвазивные методы, способные заменить прямое измерение ПВГД. Одним из таких методов является ТЭ. Хорошая корреляция между жесткостью печени при ТЭ и печеночно-венозным градиентом давления (ПВГД) была продемонстрирована Carrion и соавторами на 124 пациентах с ВГС после трансплантации печени (коэффициент Пирсона составил 0.84; $p < 0.001$) [31, 24]. Площадь под кривой ROC для диагностики портальной гипертензии (ПВГД ≥ 6 мм рт.ст.) и клинически-значимой портальной гипертензии методом ТЭ составила 0.93 и 0.94, соответственно. При значении жесткости печени от 13,6 до 34,9 кПа определяется клинически значимая портальная гипертензия [32].

Роль эластометрии печени и селезенки для оценки портальной гипертензии было исследовано

Romanas Zyklus с соавторами в проспективном когортном исследовании с участием 107 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени. Была выявлена тесная корреляция между ПВГД и ТЭ печени ($r = 0.75$, $p < 0.001$) и ТЭ селезенки ($r = 0.62$, $p < 0.001$). [40]. Были определены оптимальные значения жесткости печени и селезенки для определения значительной (≥ 10 мм рт.ст.) и тяжелой (≥ 12 мм рт.ст.) портальной гипертензии (Табл. 2).

Гепатоцеллюлярная карцинома

Большое проспективное когортное исследование больных ВГС и ВГВ проведенное в Азии доказало, что при значении жесткости печени > 25 кПа на протяжении 3-х лет в 38,5% случаев развилась ГЦК по сравнению с 0,4% случаев пациентов с жесткостью менее 10кПа. [25].

Прогноз и выживаемость

ТЭ обладает большим прогностическим значением по сравнению с биохимическими маркерами в прогнозе 5 летней выживаемости больных с хроническими заболеваниями печени. При обследовании 600 пациентов с ВГВ 5-летняя выживаемость составила 97,1% у пациентов со значением жесткости < 9 кПа и 61,5% при значении более 20кПа [26].

Ответ на противовирусную терапию

Несколько исследований показали, что у пациентов, достигших УВО при ВГС и ВГВ, по данным ТЭ отмечается регресс фиброза печени [27, 28].

Факторы, ограничивающие использования ТЭ, приведены в таблице 3 [30]. Несколько факторов, в том числе острый гепатит, холестаза, сердечная недостаточность, употребление пищи, увеличивает

Факторы, ограничивающие использования ТЭ

Асцит	Волны не проникают через слой жидкости
Ожирение	ИМТ более 30 кг/м ² препятствует проведению исследования, однако применение датчика XL-probe расширило границы применения ТЭ
Острый гепатит	Увеличение жесткости ткани
Хронический гепатит с вспышками активности	При уровне АЛТ более 5 ВГН возникает риск завышения значений фиброза
Внепеченочный холестаз	Увеличение жесткости, независимо от стадии фиброза
Застойная сердечная недостаточность	Увеличение жесткости из-за увеличения объема внутрипеченочного объема крови
Узкие межреберные промежутки	Ассоциировано с невозможностью проведения ТЭ, использование датчика S-probe увеличивает вероятность проведения ТЭ

жесткость печени. Поэтому, ТЭ следует проводить натощак, и избегать или интерпретировать с осторожностью у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз более 5 значений верхней границы нормы; холестаз, застойная сердечная недостаточность, постоянный прием алкоголя или алкогольный гепатит [29].

Литература

1. И.Ю. Демин, Н.В. Прончатов-Рубцов. Эластометрия сдвиговых характеристик мягких биологических тканей. Нижний Новгород, 2014.
2. Hicham Khallafi 1, * and Kamran Qureshi. Imaging Based Methods of Liver Fibrosis Assessment in Viral Hepatitis: A Practical Approach. Published online 2015 Dec 8. Doi: 10.1155/2015/809289
3. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
4. Pamela Valva, Daniela A Ríos, Elena De Matteo, and Maria V Preciado. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage. World J Gastroenterol. 2016 Jan 28; 22(4): 1367–1381.
5. И.А. Клярчикская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко. Транзиентная эластометрия в оценке фиброза печени. Крымский терапевтический журнал 2015, №3. С 18–30.
6. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes J.L., Vergnaud A.C., and Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol. 2008; 48: 606613
7. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes J.L., Vergnaud A.C., and Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol. 2008; 48: 606613
8. И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян, Е. В. Винницкая, С. В. Драпун. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы Гастроэнтерология №12 (113)/ 2015.
9. Arena U, Vizzutti F, Abraldes J.G., Corti G., Stasi C., Moscarella S. et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. Gut. 2008; 57: 12881293
10. Coco B., Oliveri F., Maina A.M., Ciccorossi P., Sacco R., Colombatto P. et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. J Viral Hepat. 2007; 14: 360369
11. De Ledinghen V., Douvin C., Kettaneh A., Ziol M., Roulot D., Marcelin P. et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006; 41: 175179
12. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. PLoS One 2012;7:e44930
13. Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:254–269.
14. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, Brissot P, Guyader D, Moirand R. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. World J Gastroenterol 2013;19:516–522
15. Pavlov CS1,2, Casazza GI,3, Nikolova D1, Tsochatzis EA, Glund C1. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar;43(5):575–85. doi: 10.1111/apt.13524. Epub 2016 Jan 20.
16. Corpechot C, Carrat F, Poulou-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198–208
17. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)*, Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO) 2015.
18. Chon Y. E., Jung K. S., Kim S. U., Park J. Y. et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population // Liver Int. 2014. Vol. 34. N 1. P. 102–109.
19. de Ledinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrerouche W. et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography // Liver Int. 2012. Vol. 32. N 6. P. 911–918
20. Friedrich-Rust M., Romen D., Vermeiren J., Kriener S. et al. Acoustic radiation force impulse-imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and steatosis in NAFLD // Eur. J. Radiol. 2012. Vol. 81. N 3. P. e325–331
21. Robert P. Myers, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. First published: 21 March 2012 // J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jun;29(6):1149–58. doi: 10.1111/jgh.12519.
22. Mikolasevic, I., Orlic, L., Milic, S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. Wien Klin Wochenschr (2014) 126: 474
23. Diagnostic Accuracy of Controlled Attenuation Parameter Measured by Transient Elastography for the Non-invasive Assessment of Liver Steatosis: a Prospective Study Monica Lupsor-Platon1,4, Diana Feier1,4, Horia Stefanescu2,4, Atila Tamas1,4, Emil Botan3,4, Zeno Sparchez2,4, Anca Maniu1,4, Radu Badea, f Gastrointestin Liver Dis, March 2015 Vol. 24 No 1: 35–42
24. Noboru Hirashima et al. Hepatic Steatosis, Measured by Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter, is Highly Prevalent in Japanese HIV-Infected Patients. 2015
25. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. J Hepatol 2012;56:696–703
26. Fung J, Lai CL, Wong DK, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 5-year follow-up study. J Viral Hepat 2011;18:e200–e205
27. De Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, Merrerouche W, Bernard PH. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:979–988
28. Kuo YH, Lu SN, Chen CH, Chang KC, Hung CH, Tai WC, Tsai MC, Tseng PL, Hu TH, Wang JH. The changes of liver stiffness and its associated factors for chronic hepatitis B patients with entecavir therapy. PLoS One 2014;9:e93160.
29. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH. Longterm changes of liver stiffness values assessed using transient elastography in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. Liver Int 2014;34:1216–1223
30. Giovanna ferraioli, md et al. Wfumb guidelines and recommendations for clinical use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver. Ultrasound in Medicine and Biology Volume 41, Number 5, 2015

30. Ivana Mikolasevic, Lidija Orlic, Neven Franjic, Goran Hanser, Davor Stimac, Sandra Milic. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2016 August 28; 22(32): 7236-7251
31. J.A. Carrion, M. Navasa, J. Bosch, M. Bruguera, R. Gilibert, X. Forns. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*, 12 (2006), pp. 1791–1798
32. Laurent Castera¹, Massimo Pinzani², Jaime Bosch³. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *Journal of Hepatology Volume 56, Issue 3, March 2012, Pages 696–703*
33. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, Catalina M-V, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42:793–801. doi: 10.1002/hep.20871..
34. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:141–55. doi: 10.1586/egh.12.83..
35. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2254–61. doi: 10.1056/NEJMoa044456..
36. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133:481–8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.024..
37. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol*. 2009;50:923–8. doi: 10.1016/j.jhep.2009.01.014. [PMC free article].
38. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. 2012;99:855–63. doi: 10.1002/bjs.8753..
39. Stanley AJ, Robinson I, Forrest EH, Jones AL, Hayes PC. Haemodynamic parameters predicting variceal haemorrhage and survival in alcoholic cirrhosis. *QJM*. 1998;91:19–25. doi: 10.1093/qjmed/91.1.19..
40. Romanas Zykeus, Laimas Jonaitis, Vitalija Petrenkienė, Andrius Pranulis, and Limas Kupčinskas. Liver and spleen transient elastography predicts portal hypertension in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 183. Published online 2015 Dec 24. doi: 10.1186/s12876-015-0414-z

Основы иммунопрофилактики и развития поствакцинальных иммунных реакций

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

Fundamentals of immunization and the development of post-vaccination immune responses

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

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

Ключевые слова: иммунитет, вакцинопрофилактика, антиген, антитело, лимфоцит

Резюме

Основы иммунопрофилактики и развития поствакцинальных иммунных реакций.

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

Эпидемическая обстановка в мире никогда не была спокойной. Все время наблюдались вспышки инфекционных заболеваний и появлялись новые виды заразных болезней, а в последние 10 лет происходит возвращение «старых» инфекций. Генетическая изменчивость циркулирующих штаммов, внутрибольничные инфекции, бактерионосительство, трудности в обеспечении и применении иммунобиологических препаратов требуют усиления работы в области иммунопрофилактики и иммунотерапии.

В последние годы основными направлениями Всемирной организации здравоохранения являются разработка новых иммунобиологических препаратов и обеспечение их безопасности. Интенсивно разрабатываются принципиально новые подходы к созданию лечебных и профилактических средств (рекомбинантные препараты, моноклональные антитела, ДНК-вакцины, растительные вакцины и цитокины, синтетические адъюванты и пр.). Особенно много поступает на рынок различных иммуномодуляторов, некоторые из них предлагаются в качестве панацеи от всех видов иммунопатологии. Практическому врачу трудно ориентироваться в море таких препаратов. Решить проблему можно только с помощью контролируемых исследований на стадии государственных испытаний при каждом заболевании отдельно.

Ключевые слова: иммунитет, вакцинопрофилактика, антиген, антитело, лимфоцит.

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

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

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

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

Abstract

Fundamentals of immunization and the development of post-vaccination immune responses

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

The epidemiological situation in the world has never been relaxed. All the time, outbreaks of infectious diseases and new types of contagious diseases were observed, and there is the return of the «old» infections in the past 10 years. Genetic variability of circulating strains of nosocomial infections, bacteriocarrier, difficulties in ensuring the application and immunobiological preparations need to strengthen the work in the field of immunization and immunotherapy.

In recent years, the main directions of the World Health Organization were developing of new immunobiological preparations and to ensure their safety. Intensively developed fundamentally new approaches to the development of therapeutic and preventive agents (recombinant drugs, monoclonal antibodies, DNA vaccines, plant vaccines and cytokines, synthetic adjuvants, etc.). Especially a lot of marketed various immunomodulators, some of which are offered as a panacea for all kinds of imports immunopathology. It is difficult for practitioner to navigate in the sea of such drugs. Solve a problem can only with the help of controlled trials at the stage of state tests for each disease separately

Keywords: immunity, vaccine, antigen, antibody, lymphocyte.

*Если у тебя нет сил победить болезнь, то пусть хватит мужества не покориться ей
Фалес Милетский*

Термин «иммунитет» имеет очень давнюю историю. В Древней Греции иммунными называли людей, освобожденных от уплаты подати.

Главная функция иммунной системы – это сохранение «своего» и отдаление «чужого». Носители «чужого», с которыми иммунная система встречается каждый день – это микроорганизмы, эндо- и экзоантигены, которые несут признаки генетической информации и называются антигенами (АГ) [1].

Иммунная система – это совокупность лимфоидных органов, тканей и клеток, которые обеспечивают биохимическую, генетическую, молекулярную, структурную и функциональную индивидуальность организма путем элиминации носителей чужеродной генетической информации. К наиболее важным свойствам иммунной системы относятся [4]:

1) специфичность (это единая система, которая способна уничтожать патогены, например, определенные штаммы кокковой микрофлоры);

2) мобильность (способность клеток и молекул этой системы к движению);

3) репродуктивность (клонирование специфических антител и клеток);

4) наличие длительной или непродолжительной иммунной памяти (клетки памяти);

5) автономность.

Иммунная система владеет сложным набором постоянно взаимодействующих неспецифических и специфических механизмов. Неспецифические механизмы относятся к врожденным, а специфические приобретаются в процессе «иммунологического обучения» в течение жизни. Приобретенный (адаптивный) иммунитет связан со специфическими функциями лимфоцитов через их контакт с определенными видами антигенов. Антигенспе-

цифические реакции этих клеток развиваются и закрепляются в ответ на массовое проникновение антигенов во внутреннюю среду организма. Такой тип иммунитета начинает формироваться с момента рождения ребенка, усиливается с возрастом и ослабляется в старости [4].

Противоинфекционный иммунитет по происхождению делится на:

1) *природный пассивный* – приобретается пассивно в результате миграции антител через плаценту от матери к плоду во время внутриутробного развития; ребенок дополнительно получает защитные антитела, в т. ч. секреторный IgA (s IgA) с молозивом и грудным молоком;

2) *природный активный* – приобретается в результате перенесенного заболевания, проявляется через 2-3 недели после начала болезни, сохраняется на месяцы, годы или на всю жизнь;

3) *искусственный пассивный* – приобретается при введении в организм готовых антител (противокоревых, противогриппозных, против вируса гепатита В, стафилококка), возникает сразу, длится 3 недели;

4) *искусственный активный* – формируется при введении вакцин.

Термины вакцинация и иммунизация часто используют не по предназначению, заменяя один термин другим. Вакцинация направлена на формирование защитного иммунного ответа путем введения вакцины, тогда как иммунизация является более общим понятием, к которому относятся активные и пассивные меры, направленные на иммунную защиту организма [1].

Активная иммунизация определяется как индукция иммунного ответа через введение спе-

цифического антигена, а пассивная иммунизация предполагает введение экзогенных иммунологически активных веществ (специфических антител, присутствующих в сыворотке, которая получена от иммунизированных людей или животных) с целью формирования временной защиты от инфекционного патогена или токсина. Несмотря на то, что во второй половине XX века пассивная иммунизация уступила свои позиции, современные технологии использования моноклональных антител привели к подъему новой волны заинтересованности пассивной иммунизацией [2].

В ответ на введение антигена, который входит в состав вакцины формируется специфический протективный (защитный) иммунитет. Для поддержания такого протективного иммунитета необходимо, чтобы иммунная система организма предварительно проконтактировала с протективными антигенами возбудителя, в результате чего должен сформироваться необходимый тип иммунологической памяти (клеточный или гуморальный) [2].

Обычно, термин «протективный антиген» используют относительно молекулярной структуры возбудителя, который после его введения в организм индуцирует протективный ответ – невосприимчивость, стойкость организма при повторном инфицировании. Чаще под термином «протективность» подразумевают иммуногенность антигена – способность вызывать против себя специфический иммунный ответ в виде синтеза антител или образования специфических лимфоцитов. Блокирование защитных (основных, жизненно важных) антигенов возбудителя способствует угнетению патогенности возбудителя и его уничтожению. В качестве протективных антигенов могут также выступать другие жизненно важные компоненты клеток возбудителя [3].

Иммунологические механизмы развития поствакцинальных иммунных реакций

В ответ на введение антигена в организме закономерно активизируется гуморальное звено иммунной системы в виде последовательных этапов:

- Захват антигена макрофагами;
- Расщепление (процессинг) и представление (презентация) пептидных фрагментов антигена Т-лимфоцитам;
- Пролиферация и дифференциация Т-лимфоцитов, формирование субпопуляций Т-хелперов, Т-цитотоксичных лимфоцитов, клеток памяти и т.д.;
- Активизация В-лимфоцитов с превращением их в плазматические клетки, которые продуцируют специфические антитела;
- Формирование иммунологической памяти;
- Снижение уровня антител.
- Антиген, который попадает в организм, захватывается антигенпрезентирующими клетка-

ми (макрофагами, дендритными клетками, клетками Ларгенганса) и через цитокины сигнализирует Т- и В-лимфоцитам. Захваченные путем фагоцитоза антигены процессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) в комплексе с молекулами HLA – I та II класса, что в дальнейшем приводит к активизации специфических Т-хелперных (CD4+) и Т-цитотоксических (CD8+) лимфоцитов [4].

• Известно, что в зависимости от физиологической активности и продукции цитокинов лимфоциты делятся на несколько типов, а именно – хелперы (Th1, Th2, Th3, Th17 типов), Т-цитотоксические лимфоциты (Т-ЦТЛ), Т-супрессоры, Т-регуляторные лимфоциты (T-reg).

• Т-хелперы 1-го типа (Th1) – отвечают за формирование клеточного иммунитета, защиту организма от внутриклеточных бактерий и вирусов и принимают участие в формировании аутоиммунных болезней (реакций). Т-хелперы 2-го типа (Th2) – отвечают за формирование гуморального иммунитета, защищают организм от внеклеточных патогенов, инициируют аллергический иммунный ответ. Т-хелперы 3-го типа (Th3) – отвечают за завершение иммунного ответа [1].

• Активизация и пролиферация В-лимфоцитов с формированием гуморального иммунитета осуществляется при участии Т-хелперов 2 типа (Th2) и HLA- молекул II класса. Пролиферация В-клеток начинается под влиянием IL-5, а их дифференциация и трансформация в антителопродуценты (плазмоциты) – под действием IL-6. Активизируются В-лимфоциты под влиянием IL-4. Все указанные интерлейкины переключают также синтез иммуноглобулинов одного класса на синтез иммуноглобулинов другого класса. Иммунизация, аналогично природной инфекции, способствует индукции антител классов IgM, IgG, IgA, IgE, благодаря которым возможно распознавание до 100 триллионов антигенов [4].

• В основе взаимодействия АПК с Т-лимфоцитом лежит явление, которое называется «двойным распознаванием». Суть этого явления в том, что макрофаг может передавать сигнал про наличие антигена не любому Т-лимфоциту, а только «своему», тождественному с генами гистосовместимости. Гены гистосовместимости относятся к главному комплексу тканевой гистосовместимости или системы HLA, который осуществляет генетический контроль иммунных реакций [3].

• Известно, что в развитии противоинфекционного иммунитета принимают участие как клеточные, так и гуморальные факторы, однако при каждой инфекции преобладает тот или иной тип иммунного ответа. Доказано, что формирование иммунного ответа по Th1-типу ассоциирует с развитием протективного иммунитета, при инфекциях, причиной которых являются вирусы (краснуха, ветряная оспа, клещевой энцефалит, полиомиелит, паротит, корь и т.д.) и патогенны с внутриклеточным типом размножения (туберкулез, листериоз, саль-

монеллез, туляремия, бруцеллез, токсоплазмоз, риккетсиоз и т.д.) [1, 2].

- Втоже время, гуморальные антителозависимые механизмы иммунного ответа развиваются, в основном, при бактериальных инфекциях. Основные, часто смешанные (клеточно-гуморальные), механизмы иммунного ответа формируются при иммунизации разными вакцинами, что, возможно, и определяет эффективность вакцинального препарата. Определено иммуномодулирующее влияние вакцин, которое связано с генерацией Т-хелперов разных типов. Так, сильное неспецифическое реактогенное действие на иммунную систему вызывает коклюшный компонент, который входит в состав АКДС-вакцины [3].

- Вакцинальные антигены, как и возбудители многих инфекций, способны неспецифически стимулировать антителообразование, фагоцитоз и другие реакции клеточного иммунитета, что может способствовать супрессии иммунного ответа [4].

- Вакцины обладают иммуномодулирующей активностью, вызывая как супрессию, так и активацию отдельных звеньев иммунной системы. Поэтому такую иммуномодулирующую способность вакцин необходимо учитывать при проведении иммунизации детей с аутоиммунной патологией, которая может быть обусловлена аутореактивными Т-цитотоксическими лимфоцитами, нарушениями в системе Т-хелперов и Т-регуляторных лимфоцитов. В частности, специалисты рекомендуют таким детям с осторожностью вводить вакцины, которые индуцируют преимущественно Th1-иммунный ответ. Детей с аллергическими заболеваниями, в патогенезе которых предусматривается участие Th2 с IgE-зависимым механизмом аллергической реакции, необходимо с повышенной осторожностью вакцинировать белковыми инактивированными вирусными вакцинами. Особенное внимание в этом ракурсе необходимо обратить на четкое определение показаний и противопоказаний к использованию вакцин, в состав которых входят адъюванты [1, 2].

- Есть существенная разница между развитием иммунных реакций на введение живых и инактивированных вакцин, а также первичное и повторное введение вакцинальных препаратов. Многоуровневый процесс формирования иммунного ответа на введение вакцин начинается в месте введения антигена. Вакцинальный антиген подлечит процессингу и презентации при участии местных клеток иммунной системы (клеток Лангерганса, дендритных клеток, М-клеток кишечника и т.д.). Далее антиген фиксируется в региональных лимфатических узлах, селезенке, печени и других органах, в которых также осуществляется процесс преобразования антигена [3,4].

- Безусловно, характер развития иммунитета зависит от типа вакцины (живая или инактивированная). При первичном введении живой вирусной вакцины вакцинальный штамм возбудителя

попадает в тропный орган, где происходит его репродукция с последующим выходом в свободную циркуляцию и запуском цепочки иммунных реакций, которые идентичны природному инфицированию. В связи с этим, реакция на введение живых вакцин может сформироваться во время окончания вроде бы инкубационного периода и проявиться ослабленным симптомокомплексом инфекции (увеличение затылочных лимфатических узлов – при введении краснушной вакцины, околоушных слюнных желез – при введении паротитной вакцины). В таком случае иммунный ответ можно определить после 4-6 дня на основе повышенного уровня в крови IgM с последующим переключением на синтез IgG. Очевидно, что в этот период формируются и клетки иммунной памяти, которые отвечают за продолжительность иммунитета. При повторном введении вакцины происходит быстрое и интенсивное образование специфических антител класса IgG [3,4].

Выделяют три фазы иммунной реакции на введение вакцины:

- **1 фаза латентная** – период между введением антигена и появлением в крови специфических антител и Т-цитотоксических лимфоцитов (продолжается несколько дней).

- **2 фаза нарастания** – нагромождение специфических антител и Т-цитотоксических лимфоцитов (длится от 4-х дней до 4-х недель). Например, возбудитель кори наиболее эффективно элиминируется из организма при участии специфических антител, титр которых определяется достаточно высоким уже через 3 дня после введения противокоревой вакцины. Поэтому эту вакцину можно использовать для профилактики кори на протяжении 3-х дней после контакта с инфицированным человеком. При коклюше и дифтерии фаза нагромождения специфических факторов защиты длится 2-3 недели. Поэтому, использовать эти вакцины для экстренной профилактики запрещено в связи с тем, что период нарастания интенсивности защитного иммунитета превышает инкубационный период заболевания.

- **3 фаза – снижения напряженности специфического иммунитета** (происходит сначала быстро, затем медленно на протяжении нескольких лет или десятилетий). Уровень антител класса IgM и IgA снижается быстрее, чем уровень антител класса IgG. Чем быстрее снижается активность иммунитета, тем чаще необходимо вводить бустерные дозы вакцины с целью поддержания его напряженности. Вторичный иммунный ответ сопровождается быстрым и интенсивным образованием IgG антител. Интервал между вакцинациями не должен превышать один месяц в связи с тем, что антитела, которые сохранились после первого введения вакцины, могут нейтрализовать повторно введенный вакцинальный антиген и уменьшить интенсивность вторичного иммунного ответа. В связи

с этим, было бы логично исследовать перед повторной вакцинацией уровень титра специфических антител с целью получения эффективного поствакцинального иммунитета [4].

- Доказано, что действие вакцин зависит от индукции иммунной памяти, а интенсивность, характер и длительность иммунной памяти зависит от особенностей вакцины. Для некоторых вакцин, в частности таких, которые защищают от токсинов бактерий (например, дифтерия или столбняк), в основе иммунологической защиты лежит продукция специфических антитоксических антител (IgG) и формирование В-клеточной памяти. При других инфекциях, например, гепатите В, в начале периода иммунизации происходит нагромождение числа антител, а со временем значительная их часть утрачивается, однако организм остается защищенным. В данном случае этот феномен можно объяснить наличием относительно длительного инкубационного периода, на протяжении которого происходит активация В-лимфоцитов памяти (первично инициированных вакцинацией), что облегчает нейтрализацию и элиминацию инфекционного возбудителя к моменту развития клинических проявлений болезни [3].

- Формирование иммунной памяти связано с образованием популяции Т- и В-лимфоцитов памяти, которые характеризуются быстрой пролиферацией под влиянием специфического антигена с образованием большой популяции клеток-эффекторов и синтезом соответственно большого количества антител и цитокинов. Клетки иммунной памяти могут сохраняться годами, иногда – они сохраняются на протяжении всей жизни. Иммунная память – это основа поствакцинального иммунитета, которая обуславливает высокоэффективную защиту организма от реинфекции, т.е. повторного заражения возбудителем. В общем, иммунная система «способна к обучению» при введении любого иммунобиологического препарата. Однако, при введении инактивированных адсорбированных вакцин (АКДС, АДС) иммунный ответ сопровождается низкой и недлительной продукцией антител, что требует повторного введения вакцинального препарата [3, 4].

- Микробные антигены и анатоксины относятся к сильным иммуногенам и, как модуляторы иммунного ответа, могут вызывать неспецифическую иммуностимуляцию или угнетать иммунологическую реактивность, влиять на количество лимфоцитов, их функциональную активность и метаболизм. Факторы, которые принимают участие в иммунных реакциях (Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, Т-регуляторные лимфоциты, цитокины и т.д.), как и антигены вакцин, неспецифически влияют на иммунную систему организма.

- Белковые и полисахаридные вакцины при повторном введении больших доз антигена в раннем возрасте (на фоне функциональной незрелости лимфоцитов) могут индуцировать **иммунологи-**

ческую толерантность. Развитие толерантности зависит от дозы антигена, способа введения, физиологического состояния организма в целом и иммунной системы конкретно. Механизмы этого процесса разнообразны: блокада конечного этапа дифференцирования лимфоцитов, блокада клеточных рецепторов, в частности TLR (toll-like receptors) [5], усиление синтеза антиидиопатических антител и т.д.

Литература

1. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство. – 1999. – 604 с.
2. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.: ил.
3. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцинопрофилактика в XXI веке: настоящее и будущее // Иммунология. – 2009. – № 6. – С. 324-335.
4. Чоп'як В.В., Потьомкина Г.О. Специфічна імунпрофілактика сьогодні і завтра. – Львів. – 2011. – 90 с.
5. Huiatt J.W., Jacobs A.R., Tang J., et al. Vaccination with recombinant fusion proteins incorporating Toll-like receptor ligands induces rapid cellular and humoral immunity // Vaccine. – 2007. – № 25. – P. 763-775.

Особенности клинических проявлений хронического катарального гингивита у больных ювенильным ревматоидным артритом

О.П. Галкина

Clinical manifestations of chronic catarrhal gingivitis in patients with juvenile rheumatoid arthritis

O.P. Galkina

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

Ключевые слова: гингивит, ювенильный ревматоидный артрит

Резюме

Особенности клинических проявлений хронического катарального гингивита у больных ювенильным ревматоидным артритом

О.П. Галкина

Целью нашей работы явилось изучение особенностей клинических проявлений хронического катарального гингивита (ХКГ) у больных ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА).

Материал и методы. Обследовано 138 больных ХКГ, страдающих ЮРА, в возрасте 7-16 лет.

Результаты. Уровень гигиены (Green-Vermillion) определен как «удовлетворительный». Интенсивность воспалительного процесса (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА)) соответствовала легкой степени гингивита с верхней границей 47,22% (у больных с «неудовлетворительной» гигиеной полости рта и при течении ЮРА в фазе обострения). Низкие значения показателя отмечены у пациентов с показателем уровня гигиены, приближающегося к «неудовлетворительному» и принимающим базисную терапию ЮРА (цитостатики, гормоны). Значение РМА у больных со сменным прикусом было на 23,88% выше, чем у больных с постоянным прикусом ($12,1 \pm 8,13\%$ и $14,99 \pm 9,47\%$, соответственно). Вне зависимости от формы и длительности ЮРА показатель был более значим у мальчиков, чем у девочек. Количественная оценка зависимости между индексом кровоточивости РВІ и индексами РМА и ОНІ-S Green-Vermillion выявила наличие коррелятивных связей как в сменном прикусе ($r=0,89$, $r=0,54$; $p<0,001$), так и в постоянном ($r=0,82$, $r=0,59$; $p<0,001$). Коррелятивная связь средней силы между индексами кровоточивости и гигиены свидетельствовала о снижении доминирующей роли микробного фактора в развитии воспаления в десне и росте влияния процессов, протекающих у больных с ЮРА, на течение и проявление клинических признаков ХКГ.

Выводы. Степень проявления клинических признаков ХКГ у больных ЮРА зависит от формы и активности ревматоидного артрита, а также медикаментозной терапии фоновой патологии.

Ключевые слова: гингивит, ювенильный ревматоидный артрит.

Abstract

Clinical manifestations of chronic catarrhal gingivitis in patients with juvenile rheumatoid arthritis

O.P. Galkina

The aim of our work was to study the clinical manifestations of chronic catarrhal gingivitis (CCG) in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA).

Materials and methods. The study involved 138 patients with CCG suffering from JRA, aged 7-16 years.

Results. Hygiene level (Green-Vermillion) is defined as «satisfactory». The intensity of the inflammatory process (papillary-marginal-alveolar index (PMA)) corresponded to the mild level of gingivitis with an upper limit of 47.22% (in patients with «unsatisfactory» oral hygiene and with JRA during exacerbation). Low values of the index were observed in patients with the index level of hygiene, approaching the «unsatisfactory» and receiving basic therapy JRA (cytostatics, hormones). The value of the PMA in patients with changeable occlusion was 23.88% higher than in patients with permanent occlusion ($12,1 \pm 8,13\%$ and $14,99 \pm 9,47\%$, respectively). Regardless of the shape and duration of JRA indicator was more significant in boys than in girls. Quantitative evaluation of relationship between index of bleeding PBI and indices PMA and OHI-S Green-Vermillion revealed the existence of correlative relationships in a removable occlusion ($r = 0,89$, $r = 0,54$; $p < 0,001$) and in constant ($r = 0,82$, $r = 0,59$; $p < 0,001$). A correlation bond of medium strength between the indices of bleeding and hygiene showed the reduction of dominant role of the microbial factor in the development of inflammation in the gums and increasing influence of the processes occurring in patients with JRA, on the course and the manifestation of clinical signs of CCG.

Conclusion. The degree of clinical signs CCG JRA patients depends on the shape and activity of rheumatoid arthritis, as well as drug therapy of background pathology.

Keywords: gingivitis, juvenile rheumatoid arthritis.

Многократные исследования ученых подтверждают взаимосвязь заболеваний различных органов и систем с заболеваниями зубочелюстной системы [1]. Проводимые научно-исследовательские работы подтверждают влияние патологии костно-мышечной системы на клиническое течение болезней стоматологического профиля [2]. Также возможно влияние медикаментозной терапии соматической патологии на проявление болезней органов челюстно-лицевой области [3]. В Информационном бюллетене ВОЗ (№ 318, май 2012) отмечается, что «Подходы общественного здравоохранения к болезням полости рта являются наиболее эффективными, если применять их вместе с подходами к другим хроническим болезням...».

К болезням костно-мышечной системы, этиология и патогенез которых до конца не изучены, относится ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – патология, которую сегодня большинство ученых рассматривают как аутоиммунную, с высокой степенью инвалидизации и качеством жизни на низком уровне [4, 5]. Работы по изучению стоматологических заболеваний, а также особенностей их клинических проявлений малочисленны [6], что определяет актуальность исследований в данном направлении.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей клинических проявлений хронического катарального гингивита (ХКГ) у больных ЮРА.

Материал и методы

Нами обследовано 138 больных ХКГ, страдающих ЮРА, в возрасте 7-16 лет, находившихся на санаторно-курортном лечении в ГУ «Детский специализированный клинический санаторий «Здравница» (г. Евпатория). Обследование пациентов проводилось в условиях стоматологического кабинета по стандартной методике, в ходе которого определялись значения параклинических индексов: индекс гигиены (ГИ, Green-Vermillion, 1964), индекс воспаления десны (PMA, по С. Parma, 1960), индекс кровоточивости межзубных сосочков (PBI, по Saxer и Muhlemann, 1975). Полученные данные регистрировали с учетом прикуса (сменный – у больных 7-11 лет, постоянный – у больных 12-16 лет), в зависимости от формы артрита (суставная форма – СФ, суставно-висцеральная форма – СВФ), длительности ЮРА – менее (<) 6 лет и более (>) 6 лет, а также гендерного признака.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований было установлено, что уровень гигиены (ГИ) в группе обследованных отмечен как «удовлетворительный» и составлял: в сменном прикусе – $1,44 \pm 0,75$ балла, в постоянном прикусе – $1,38 \pm 0,73$ балла. Достоверных различий в зависимости от формы и длительности заболевания артритом, а также по гендерному признаку выявлено не было.

Изучение интенсивности воспалительного процесса в десне у больных ХКГ, страдающих ЮРА, показало, что независимо от принципов дифферен-

Значение индекса РМА у больных хроническим катаральным гингивитом, страдающих ЮРА, в зависимости от длительности и формы артрита, гендерного признака ($M \pm m$)

Группа	ХКГ-сменный прикус (7-11 лет)			ХКГ-постоянный прикус (12-16 лет)		
	№ ряда	Пол	РМА (%)	№ ряда	Пол	РМА (%)
ЮРА	1	м+д (n=58)	12,1±8,13	16	м+д (n=80)	14,99±9,47
Мальчики	2	м (n=22)	13,67±10,17	17	м (n=31)	17,76±10,97 p17-18<0,05
Девочки	3	д (n=36)	11,14±6,56	18	д (n=49)	13,25±8,01 p18-17<0,05
Суставная форма ЮРА	4	м+д (n=58)	12,1±8,13 p4-19<0,05	19	м+д (n=75)	15,23±9,63 p19-4<0,05
	5	м (n=22)	13,67±10,17	20	м (n=28)	18,29±11,23 p20-21<0,05
	6	д (n=36)	11,14±6,56	21	д (n=47)	13,46±8,1 p21-20<0,05
Суставно-висцеральная форма ЮРА	7	-	-	22	м+д (n=5)	11,49±6,0
	8	-	-	23	м (n=3)	13,59±7,06
	9	-	-	24	д (n=2)	8,33±3,37
ЮРА менее 6 лет	10	м+д (n=33)	12,41±7,74	25	м+д (n=49)	13,65±8,9
	11	м (n=12)	12,51±8,21	26	м (n=23)	16,67±10,71 p26-27<0,05
	12	д (n=21)	12,36±7,66	27	д (n=26)	10,98±5,96 p27-26<0,05 p27-30<0,05
ЮРА более 6 лет	13	м+д (n=25)	11,69±8,76 p13-28<0,025	28	м+д (n=31)	17,13±10,07 p28-13<0,025
	14	м (n=10)	15,07±12,44	29	м (n=8)	20,98±11,84
	15	д (n=15)	9,43±4,3	30	д (n=23)	15,82±9,31 p30-27<0,05

Примечание: p – достоверность отличий между рядами.

циации показателя, индекс не превышал значений, соответствующих легкой степени гингивита. При этом необходимо отметить, что индекс РМА в группе 12-16-летних детей был на 23,88% выше, чем в группе 7-11-летних. Учитывая то, что значения ГИ в группах практически не отличались, можно предположить снижение доминирующей роли микробного фактора и возрастающей роли возрастного фактора в развитии степени воспаления в десне.

В группе больных с постоянным прикусом наиболее значимыми были различия показателей РМА между мальчиками и девочками в зависимости от формы и длительности артрита (достоверных отличий в показателях ГИ не выявлено), что свидетельствовало о влиянии гендерного признака [7] на активность воспалительного процесса в тканях пародонта (табл. 1).

Нами было отмечено, что значения индекса воспаления у больных с ХКГ на фоне ЮРА имели большой диапазон и достигали 47,22%. Изучение историй болезни показало, что у этих пациентов ЮРА протекал в стадии обострения. Также некоторые дети, имевшие невысокие показатели РМА при удовлетворительной гигиене рта, продолжали или завершали курс терапии ЮРА (цитостатики, гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты), который был начат до поступления в санаторно-курортное учреждение, что, несомненно, влияло на состояние тканей пародонта.

Анализ значений РВІ показал, что возраст, форма

артрита и длительности заболевания не влияли на показатель. В среднем, индекс имел значение 0,49 балла с небольшим размахом (от 0,44 до 0,56 баллов), что соответствовало единичному, точечному кровотечению при зондировании межзубного промежутка. Низкие показатели РВІ при ГИ, приближающиеся к верхней границе «удовлетворительного» состояния полости рта, обусловлены, по нашему мнению, влиянием противовоспалительной базисной терапии ЮРА. Однако, кровоточивость десны лишь частично купировалась препаратами, что подтверждает не только аутоиммунный характер воспалительного процесса в десне, но и бесспорное влияние микробного фактора (табл. 2).

Количественная оценка зависимости между индексом кровоточивости РВІ и индексами РМА и ОНІ-S Green-Vermillion выявила наличие коррелятивных связей как в сменном прикусе ($r=0,89$, $r=0,54$; $p<0,001$), так и в постоянном прикусе ($r=0,82$, $r=0,59$; $p<0,001$).

Между индексом РВІ и индексом гигиены ОНІ-S Green-Vermillion корреляция средней силы свидетельствовала о снижении роли микробного фактора в развитии клинического проявления гингивита – кровоточивости десны. Корреляционная связь между индексом РВІ и индексом РМА, отмеченная на уровне сильной, подтверждала соответствие степени кровоточивости десны степени тяжести гингивита.

С учетом системного характера ЮРА, предпо-

Табл. 2

Значение индекса РВІ у больных хроническим катаральным гингивитом, страдающих ЮРА, в зависимости от гендерного признака, длительности и формы артрита (M±m)

Группа	ХКГ-сменный прикус (7-11 лет)			ХКГ-постоянный прикус (12-16 лет)		
	№ ряда	Пол	РВІ (баллы)	№ ряда	Пол	РВІ (баллы)
ЮРА	1	м+д (n=58)	0,49±0,23	16	м+д (n=80)	0,49±0,28
Мальчики	2	м (n=22)	0,52±0,28	17	м (n=31)	0,61±0,33 p17-18<0,001
Девочки	3	д (n=36)	0,47±0,19 p3-18<0,05	18	д (n=49)	0,41±0,21 p18-17<0,001 p18-3<0,05
Суставная форма ЮРА	4	м+д (n=58)	0,49±0,23	19	м+д (n=75)	0,49±0,27
	5	м (n=22)	0,52±0,28	20	м (n=28)	0,61±0,31 p20-21<0,002
	6	д (n=36)	0,47±0,19	21	д (n=47)	0,41±0,21 p21-20<0,002
Суставно-висцеральная форма ЮРА	7	-	-	22	м+д (n=5)	0,47±0,47
	8	-	-	23	м (n=3)	0,61±0,52
	9	-	-	24	д (n=2)	0,25±0,1
ЮРА менее 6 лет	10	м+д (n=33)	0,47±0,22	25	м+д (n=49)	0,44±0,23 p25-28<0,04
	11	м (n=12)	0,43±0,31	26	м (n=23)	0,52±0,27 p26-27<0,01
	12	д (n=21)	0,49±0,23 p12-27<0,025	27	д (n=26)	0,36±0,17 p27-26<0,01 p27-12<0,025
ЮРА более 6 лет	13	м+д (n=25)	0,52±0,24	28	м+д (n=31)	0,56±0,32 p28-25<0,04
	14	м (n=10)	0,63±0,31	29	м (n=8)	0,85±0,38 p29-30<0,002
	15	д (n=15)	0,45±0,14	30	д (n=23)	0,47±0,24 p30-29<0,002

Примечание: р – достоверность отличий между рядами.

жительно, что воспаление в десне стихает, и в тканях пародонта начинают развиваться атеросклеротические процессы [8] и фиброзные изменения [9,10], имеющие место в суставах и органах при артрите.

Выводы

ХКГ у больных, страдающих ЮРА, протекает со средней степенью интенсивности воспалительного процесса при удовлетворительной гигиене полости рта.

Признаки воспаления десны (индексы РМА, РВІ) при ХКГ у больных ЮРА более выражены у мальчиков, чем у девочек.

Степень проявления клинических признаков ХКГ у больных ЮРА зависит от формы и активности ревматоидного артрита, а также медикаментозной терапии фоновой патологии.

Литература

1. Poleschuk O., Romanenko I., Kaladze K. State of the oral cavity in children with chronic generalized catarrhal gingivitis on the background of bronchial asthma // Приднестровский научный вестник. – 2015. – Т.10. – С. 329-332.
2. О.П. Галкина Коррекция костного метаболизма в лечении генерализованного пародонтита у подростков с нарушением осанки //

- Український стоматологічний альманах. – 2013. – № 3. – С. 69-72.
3. Мазур П. П., К.Н. Косенко Влияние лекарственных препаратов на состояние здоровья полости рта // Современная стоматология. – 2008. – № 3. – С. 179-187.
4. М.С. Кулик, В.А. Барзилович, А.П. Минченко Ревматоидный артрит. Особенности этиопатогенеза // Украинский научно-медицинский молодежный журнал. – 2012. – № 1. – С. 71-74.
5. Hanova P., Pavelka K., Dostal C. et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the czech republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003 p. // Clinical and experimental rheumatology 2006. – № 24. – P. 499-507.
6. О.П. Адамакин, Ю.А. Козлитина Клинико-иммунологическая характеристика состояния органов полости рта у детей с ювенильным ревматоидным артритом // Стоматология. – № 6. – С. 77-79.
7. Н.Н. Каладзе, Н.Н. Скоромная, Е.М. Соболева Состояние гормональной регуляции у больных ювенильным ревматоидным артритом // Здоровье ребенка. -2010. – № 3. – С. 31-37.
8. Kablenberg J. Michelle, Fox David A. Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis. michelle kablenberg // Hand clin. – 2011. – № 27(1). – P. 11-20.
9. Hashkes Philip J., Laxer Ronald Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis // Jama. – 2005. – № 294 (13). – P. 1671-1684.
10. О.П. Галкина, С.Г. Безруков, Т.Г. Филоненко Морфологические аспекты структурно-функциональных изменений околушних желез в экспериментальной модели ювенильного ревматоидного артрита // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т.17, № 4. – С. 13-16.

ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

GERD and obesity, clinical features

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Kryvoy

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

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром

Резюме

ГЭРБ и ожирение, особенности клинического течения

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

История вопроса: Во всем мире заболеваемость ГЭРБ и ее осложнений растет экспоненциально вместе с проблемой ожирения. Особую озабоченность вызывает связь между центральным ожирением и осложнениями ГЭРБ, в том числе аденокарциномы пищевода. Патологические нарушения при ожирении включают нарушения моторики пищевода, ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тенденцию к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышение внутрижелудочного давления и увеличение объема желудка.

Цель исследования: изучить особенности течения ГЭРБ и ожирения на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа.

Методы исследования: Было исследовано 90 пациентов, которым проводилось комплексное медицинское обследование и включало лабораторные исследования, верхнюю эндоскопию, суточную рН-метрию и антропометрические показатели. Симптомы ГЭРБ были оценены с помощью опросника GerdQ. Эндоскопически эрозивный эзофагит оценивали по модифицированной Лос-Анджелесской классификации.

Результаты: По сравнению с пациентами с ГЭРБ без метаболического синдрома, у пациентов с эрозивным эзофагитом был зарегистрирован значительно более высокий индекс массы тела, окружности талии и уровень холестерина и триглицеридов в крови, HbA1c и HOMA-IR ($P < 0,05$). В группе пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа наблюдалось более тяжелое течение эрозивного рефлюкс-эзофагита.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром

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: crimif@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – 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: Irinasmf@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: valeriy-kryvoy@mail.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

GERD and obesity, clinical features

I.L. Kliaritskaia, YA. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Kryvoy

Background: The worldwide incidence of GERD and its complications is increasing along with the exponentially increasing problem of obesity. Of particular concern is the relationship between central adiposity and GERD complications, including oesophageal adenocarcinoma. Pathophysiological disturbances in obesity include esophageal motor disorders, lower esophageal sphincter abnormalities, development of hiatal hernia, increased intragastric pressure and increased gastric capacity.

Aim: To study the features of GERD and obesity on the background of metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2.

Methods: We studied 90 subjects who underwent a comprehensive health check-up, which included laboratory test, upper gastrointestinal endoscopy, pH monitoring and complete anthropometric measures. GERD symptoms were evaluated with GerdQ. Endoscopically erosive esophagitis was scored using the Los Angeles classification system.

Results: Compared with patients without metabolic syndrome, patients with erosive esophagitis and metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2 had significantly higher BMI, waist circumference, cholesterol and triglyceride levels, HbA1c and HOMA-IR ($P < 0.05$). In the group of patients with the metabolic syndrome, type 2 diabetes was observed more severe erosive reflux esophagitis.

Key words: gastroesophageal reflux disease, obesity, diabetes, metabolic syndrome

В последнее десятилетие во всем мире и России отмечается рост заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) среди взрослого населения, снижением качества жизни и развития осложненных форм заболевания, таких как пищевод Баретта (ПБ) и аденокарцинома пищевода (АП). ГЭРБ занимает лидирующее положение в США по затратам на лечение среди других гастроэнтерологических заболеваний. Распространенность ГЭРБ согласно данных международной статистики в США составляет 21 – 27% популяции, в Японии около 16%, в странах Азии 2 – 10% [1,3]. В России было проведено два крупных многоцентровых эпидемиологических исследования распространенности ГЭРБ: МЭГРЕ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России») и АРИАДНА (Анализ распространенности изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения), согласно которым распространенность ГЭРБ составила около 24% [2, 4].

Ожирение – это заболевание, которое глобально охватывает весь мир. По данным ВОЗ, более 1,9 миллиарда взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 миллионов страдают ожирением. Эпидемиологические данные показывают, что в целом ожирение (как правило измеряется, как ИМТ – $\text{кг}/\text{м}^2$) является фактором риска как для ГЭРБ, так и для АП. Ожирение является еще более распространенной проблемой здравоохранения во всем мире. Статистически значимое увеличение риска развития симптомов ГЭРБ, ПБ и АП у пациентов с ожирением показали результаты мета-анализа [6]. Согласно данным, полученным в рамках программы Национального исследования состояния здоровья и питания населения США, в 2011 – 2014 гг. распространенность ожи-

рения среди взрослого населения составила 36,5% [13, 14]. Кросс-секционные эпидемиологические исследования продемонстрировали более высокую распространенность ГЭРБ среди пациентов с ожирением, по сравнению со здоровыми добровольцами. Небольшие исследования также подтверждают связь между ожирением и ГЭРБ. В исследовании, проведенном El-Serag и соавт, было опрошено 453 сотрудника клиники, и были выявлены еженедельные симптомы изжоги и/или регургитации у 26% респондентов. [7, 8]. Была проведена верхняя эндоскопия у 196 пациентов, давших согласие на исследование, в результате доля пациентов с симптомами ГЭРБ составила 23,3%, 26,7% и 50% для соответствующих им групп с ИМТ $<25 \text{ кг}/\text{м}^2$, ИМТ – $25 - 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ соответственно. Показатели распространенности эрозивного эзофагита составили для данных групп 12,5%, 29,8% и 26,9% соответственно.

В когортном исследовании, проведенном в Японии, с включением 42862 взрослых, среди 18792 пациентов, которые подверглись эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта у 4355 (23,1%) был диагностирован рефлюкс эзофагит, у 4731 (25,1%) – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, у 1492 (7,9%) – пищевод Барретта [9]. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что мужской пол (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,832,23; $p=0,0001$), молодой возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,980,99; $p=0,0001$), гипертриглицеридемия (ОШ 1,001; 95% ДИ 1,0011,002, $p=0,0001$), ожирение (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,401,64, $p=0,0001$), гипертония (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,011,21, $p=0,02$) и употребление алкоголя (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,171,44; $p=0,0001$) были независимыми факторами риска развития рефлюкс-эзофагита [5, 9, 11].

Когда мы говорим об ожирении как факторе ри-

Демографические показатели исследуемых групп

№ группы	Всего больных	Возраст			Пол	
		Средний	до 50 лет	старше 50 лет	мужчины	женщины
Группа 1	45	51,75±8,19, p < 0,05	21	24	22	23
Группа 2	45	53,85±5,88 p < 0,05	20	25	21	24

Табл. 2

Показатели ИМТ в обследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ИМТ (средний), кг/м ²	36,1±7,9	31,1±5,1	< 0,01
Мужчины, кг/м ²	37,81±7,63	33,53±7,45	< 0,05
Женщины, кг/м ²	35,55±11,90	30,86±8,82	< 0,05

ска ГЭРБ, мы имеем ввиду патофизиологические нарушения моторики пищевода, ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера, тенденцию к развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, повышение внутрижелудочного давления и увеличение объема желудка [6, 11, 12]. Кроме того, изменение секреции провоспалительных цитокинов, адипонектина и лептина, адипоцитами висцеральной жировой ткани приводит к развитию системного воспаления и инсулинорезистентности, а также увеличению частоты возникновения эрозивных форм ГЭРБ. Участие лептина в формировании эрозивных форм ГЭРБ и пищевода Барретта демонстрируют данные многочисленных исследований [16, 17, 18].

По данным некоторых исследований ожирение и избыточная масса тела способствуют возникновению большего количества патологических рефлюксов. У бессимптомных пациентов с ожирением регистрируется повышенное количество кислых рефлюксов по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. В группах пациентов с ожирением, с симптомами изжоги и без, не было зарегистрировано значимой разницы в количестве кислых рефлюксов [15].

В литературных обзорах встречаются противоречивые данные относительно выраженности клинических проявлений, данных суточной рН-метрии и эндоскопических признаков у пациентов с ГЭРБ и ожирением, что требует дальнейших исследований.

Цель исследования

Изучить особенности течения ГЭРБ и ожирения на фоне метаболического синдрома, сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы

В исследование были включены 90 пациентов с ГЭРБ и метаболическим синдромом, сахарным диа-

бетом 2 типа. Исследовательская выборка была сформирована в соответствии с критериями включения/исключения среди обратившихся на прием по поводу симптомов ГЭРБ. Пациенты были разделены на 2 группы:

1-ая группа – пациенты с ГЭРБ и метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа);

2-ая группа – пациенты с ГЭРБ.

1-ая группа состояла из 45 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м², из которых 22 мужчины (48,8%) и 23 женщины (52,2%) в возрасте от 43 до 60 лет включительно. Пациенты с СД 2 типа находились на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ССП). У всех больных СД был в стадии компенсации. 2-ую группу составили 45 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м², из которых 21 мужчина (46,6%) и 24 женщины (53,4%), в возрасте от 47 до 60 лет включительно. Исследуемые группы не имели достоверных различий по полу (p>0,05) и возрасту (p>0,05) (табл. 1).

Клиническое исследование включало опрос больных (выявление жалоб и анамнеза), комплексное клиническое обследование, в т.ч. физикальный осмотр (масса тела, рост, окружность талии, объем плеча), результаты лабораторных и инструментальных исследований, в том числе ЭГДС и суточной (24-часовой) рН-метрии. Учитывались данные о приеме лекарственных препаратов на момент обращения, наблюдение эндокринолога, консультации узких специалистов при необходимости. Пациенту также давали заполнить опросник GerdQ. Длительность гастроэзофагеальных рефлюксов и особенности рефлюктата оценивали по результатам суточной рН-метрии. Степень поражения слизистой оболочки пищевода, при проведении ЭГДС оценивали по модифицированной Лос-Анджелесской классификации, по показаниям проводили хромоэндоскопию и эндоскопию с увеличением.

Результаты и их обсуждение

При сравнении частоты и выраженности клинической симптоматики у больных 1-ой группы с ГЭРБ и метаболическим синдромом и СД 2-го типа наиболее частыми жалобами были изжога и регургитация кислым содержимым желудка. У больных 2-ой клинической группы изжога и одинофагия встречалась достоверно реже по сравнению с 1-ой группой. При оценке частоты пищеводных жалоб пациентов 1-ой клинической группы чаще беспокоила изжога (51,9 % против 98,5% во второй группе, при $p < 0,05$), регургитация (40,7% против 68,2% во второй группе, при $p < 0,05$), у 33,9% пациентов жалобы отсутствовали. При анализе данных физикального обследования пациентов 1-ой группы с МС и СД 2 типа было получено статистически значимое изменение показателя ИМТ $36,1 \pm 7,9$ кг/м², что достоверно отличалось от результатов 2-ой группы пациентов $31,1 \pm 5,1$ кг/м² ($p < 0,01$). Как видно из таблицы 2, значения показатели ИМТ мужчин и женщин 1-ой группы статистически были выше показателей ИМТ в аналогичных подгруппах ($p < 0,05$). Также статистически значимые изменения были выявлены при измерении окружности талии у пациентов 1-ой группы $95,53 \pm 7,00$ см против $86,51 \pm 5,18$ см 2-ой группы ($p < 0,05$), причем в подгруппе мужчин с метаболическим синдромом, СД 2-го типа были зафиксированы показатели достоверно выше ($102,11 \pm 9,74$ против $94,34 \pm 7,22$, при $p < 0,01$).

При оценке биохимических показателей обращают на себя внимание более высокие уровни HbA1c ($6,20 \pm 1,31$ против $4,08 \pm 0,31$, $p < 0,05$) и HOMA-IR ($6,83 \pm 3,92$ против $2,90 \pm 0,88$, $p < 0,05$) в 1-ой клинической группе. Статистически значимые различия показателей липидного спектра наблюдались в группе пациентов с ГЭРБ и МС, СД 2 типа за счет общего холестерина ($3,80 \pm 0,09$ против $2,86 \pm 0,18$; $p < 0,05$), и фракций ЛПНП ($2,73 \pm 0,64$; $p < 0,05$) и ЛПОНП ($1,27 \pm 0,36$; $p < 0,05$), которые были статистически достоверно выше по сравнению с данными 2-ой группы, а показатели фракции ЛПВП ($1,16 \pm 0,54$, $p < 0,05$) были достоверно выше в группе пациентов с ГЭРБ. Статистически значимых различий при оценке липидных фракций в подгруппах, разделенных по половому признаку выявлено не было.

При оценке эндоскопической картины, которая проводилась согласно Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита (Монреальский пересмотр) в клинических группах пациентов были выявлены следующие изменения: неэрозивная форма ГЭРБ (катаральный эзофагит, стадия 0, и случаи отсутствия макроскопически видимых изменений) и степень А была зарегистрирована у 14 (31,11%, $p = 0,05$) и 7 ($5,3 \pm 1,9\%$, $p = 0,05$) пациентов соответственно во 2-ой группе пациентов с ГЭРБ, что было достоверно выше по сравнению с 1-ой группой. Достоверность различия двух групп по критерию Стьюдента $p = 0,05$, т.е. степень тяжести рефлюкс-эзофагита по степеням В – 12 (26,66%), С

– 10 (22,22%), D – 7 (15,55%) у больных первой группы была зарегистрирована достоверно выше, чем у больных второй группы. Также было установлено, что у 9 пациентов 1-ой клинической группы имеются эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Для анализа частоты и продолжительности гастроэзофагеальных рефлюксов была проведена суточная (24-часовая) рН-метрия. Рефлюкс с более низкими значениями рН ($pH < 4,0$) по времени был достоверно более продолжителен у пациентов 1-ой клинической группы и составил $2,43 \pm 0,71$ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями 2-ой клинической группы $-1,91 \pm 0,78$ ($p < 0,05$). В группе больных ГЭРБ и МС, СД 2 типа число патологических рефлюксов с $pH < 4$ составило $44,01 \pm 8,17$ ($p < 0,05$), число рефлюксов продолжительностью более 5 мин – $3,26 \pm 1,40$ ($p < 0,05$), в сравнении с группой больных с ГЭРБ, в которой аналогичные показатели составили $35,18 \pm 5,66$ ($p < 0,05$) и $2,14 \pm 0,7$ ($p < 0,05$) соответственно. Наиболее продолжительный рефлюкс был зафиксирован в группе больных с ГЭРБ и МС, СД 2 типа и составил $10,13 \pm 10,47$ мин ($p < 0,05$).

Выводы:

- В группе пациентов с ГЭРБ и МС, СД 2 типа на фоне ожирения и избыточной массы тела симптомы регургитации кислым, изжоги и дисфагии, нарушения липидного обмена регистрируется достоверно чаще, чем среди пациентов 2-ой клинической группы. Частота и выраженность классических проявлений ГЭРБ (изжога, регургитации кислым, дисфагия, ретростеральная боль) значимо не различались в группах сравнения по гендерным отличиям.
- Анализ результатов эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта выявил, что для пациентов 2-ой группы, страдавших ГЭРБ, наиболее характерной является неэрозивная форма заболевания, а среди больных с ГЭРБ и МС, СД 2 типа наблюдалось более тяжелое течение эрозивного рефлюкс-эзофагитом (стадия В, С, D).
- Время, число и продолжительность в течение суток патологических рефлюксов были статистически достоверно выше среди пациентов 1-ой клинической группы, что свидетельствует о более тяжелом течении ГЭРБ у лиц с ожирением и избыточной массой тела.

Литература

1. Звенигородская, А. А. Особенности терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением / А. А. Звенигородская, Е. Ю. Бондаренко, А. А. Чурикова. // Гастроэнтерология: Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 1. – С. 11–14.
2. Писаков, В. А. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (APII-ADHA) / В. А. Писаков, С. В. Морозов, Е. С. Ставрики, Р. М. Комаров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2008. – № 1. – С. 20 – 30.
3. Кардашева, С. С. Роль фактора избыточного веса в развитии симптомов, осложнения и лечения ГЭРБ / С. С. Кардашева, М. Ю. Коньков, А. С. Трухманов // Российский журнал гастроэнтерологии,

- гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т. 20, № 5, Прил. № 36. — С. 10.
4. Лазебник, А. Б. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭПЭ») / А. Б. Лазебник [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — № 1. — С. 5–50.
5. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective. / Y. W. Wu et al. // PLoS One. — 2014. — Vol. 9(3): e92001.
6. Chandar, A. K. Role of Obesity in the Pathogenesis and Progression of Barrett's Esophagus. / A. K. Chandar, P. G. Iyer // Gastroenterol Clin North Am. — 2015. — Vol. 44, N 2. — P. 249–264.
7. El-Serag, H. B. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. / H. B. El-Serag, Michael E. DeBakey // Clin Gastroenterol Hepatol. — 2007. — Vol. 5, N 1. — P. 17–26.
8. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(6):1243–50. [PubMed:15929752].
9. Eslick, G. D. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study. / G. D. Eslick, N. J. Talley // J Clin Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43, N 2. — P. 111–117.
10. El-Serag, H. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies / H. El-Serag, A. Becher, R. Jones // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. — 2010. — Vol. 32, № 6. — P. 720–737.
11. Finucane, M. M. Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with Barrett's esophagus: a case – control study / M. M. Finucane [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — Vol. 12, № 2. — P. 229–238.
12. Finucane, M. M. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group (body mass index): national, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants / M. M. Finucane [et al.] // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 557–567.
13. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012; 307(5):491–7. [PubMed: 22253363].
14. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2340–8. [PubMed: 16738270].
15. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. / L. Kallel et al. // Dis Esophagus. — 2011. — Vol. 24, N 3. — P. 153–159.
16. Rubenstein, J. H. Association of adiponectin multimers with Barrett's esophagus / J. H. Rubenstein [et al.] // Gut. — 2009. — Vol. 58, № 12. — P. 1583–1589.
17. Rubenstein, J. H. Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus / J. H. Rubenstein [et al.] // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 145, № 6. — P. 1237–1244.
18. Thompson, O. M. Serum leptin and adiponectin levels and risk of Barrett's esophagus and intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction / O. M. Thompson [et al.] // Obesity (Silver Spring). — 2010. — Vol. 18, № 11. — P. 2204–2211.

Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов

Д.И. Валиева, Л.В. Пузырева

Multifocal leukoencephalopathy at HIV-positive patients

D.I. Valiyeva, L.V. Puzyreva

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, летальный исход, мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Резюме

Мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-инфицированных пациентов

Д.И. Валиева, Л.В. Пузырева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск, Россия

Резюме. Согласно литературным данным, до 70% ВИЧ-инфицированных пациентов имеют различные неврологические симптомы, развивающиеся на всех стадиях заболевания. При патоморфологическом исследовании поражения нервной системы выявляются у 80–90% умерших от СПИДа. У 45% пациентов неврологические симптомы выступают в качестве инициальных симптомов ВИЧ-инфекции. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия развивается у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 18–25% случаев, заканчиваясь смертельным исходом. Клинические проявления носят неврологический характер. Гистопатологически заболевание считается доказанным в случае обнаружения JC-протеина, продуцируемого вирусом (при проведении иммуногистохимического исследования) или обнаружение генома JC-вируса при гибридизировании ткани. В каждом случае требуется проведение специфической и симптоматической терапии, поэтому уточнение характера патологического процесса является весьма важным.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, летальный исход, мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Abstract

Multifocal leukoencephalopathy at HIV-positive patients

D.I. Valiyeva, L.V. Puzyreva

Omsk state medical university of the Ministry of Health Russian Federation, Omsk, Russia

Summary. According to literary data, up to 70% of HIV-positive patients have various neurologic symptoms developing at all stages of a disease. Damage of nervous system are observed in 80–90% of

Валиева Диана Ильдаровна – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, студентка 515 группы лечебного факультета. Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина 12, тел. 89006757526. E-mail: valieva.diana.1994@mail.ru

Пузырева Лариса Владимировна – ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ассистент кафедры инфекционных болезней, кандидат медицинских наук. Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина 12, (3812) 53-26-66, 8-904-078-8138, e-mail: puzirevalv@mail.ru

dead AIDS-patients at a pathomorphologic research. At 45% of patients neurologic symptoms act as initial symptoms of HIV infection. The progressing multifocal leukoencephalopathy develops at patients with HIV infection in 18-25% of cases, coming to an end with death. Clinical manifestations have neurologic character. Histopathologically, the disease is considered proven in case of detection of JC protein produced by a virus (when carrying out an immunohistochemical research) or detection of a genome of a JC virus at a fabric gibrization. In each case performing specific and symptomatic therapy therefore specification of nature of pathological process is very important is required.

Keywords: HIV infection, opportunistic diseases, lethal outcome, multifocal leukoencephalopathy

В связи с многообразием клинических проявлений СПИДа, протекающего с поражением многих органов и систем человека, борьба с этим заболеванием сегодня становится проблемой междисциплинарной.

Общее число россиян, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1 006 388 человек, из них умерло по разным причинам 212 579 больных, в т.ч. 27 564 больных в 2015 г. (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.) [1]. В Омской области на 01.09.2016 года зарегистрировано 14183 случая ВИЧ-инфекции. Показатель пораженности составил 717,0 на 100 тысяч населения. За 8 месяцев 2016 г зарегистрировано 1458 случаев, показатель заболеваемости – 73,7 на 100 тысяч населения [1-5].

Изначально вирус иммунодефицита человека поражает иммунную и нервную системы (НС), вызывая разноуровневые поражения НС с различной, зачастую трудно дифференцируемой клинической симптоматикой, поэтому врач любой специальности должен уметь распознать первые признаки того или иного заболевания и правильно продолжить дальнейшую тактику диагностики и лечения [6].

Краткий исторический очерк. В 1974 г. из мозга пациента, умершего от ходжкинской лимфомы, В. Padgett и сотрудниками был выделен неизвестный до тех пор вирус, относящийся к семейству полиомавирусов [7]. По инициалам погибшего больного – John Cunningham – он получил название вирус JC. Однако клиническая картина вызываемого им заболевания была описана К. Astrom и соавт. под названием «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия» (ПМЛ) еще в 1958 г., как осложнение хронического лимфолейкоза и ходжкинской лимфомы. Вирус JC поражает только людей и экспериментальной модели ПМЛ не существует [8].

В отличие от многих других оппортунистических инфекций ЦНС, инфекция вирусом JC развивается на ранних стадиях СПИДа при числе лимфоцитов CD4 > 200 кл/мкл и даже может развиваться на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [9, 10].

Патогенез прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Вирус JC — ДНК-содержащий двухцепочечный кольцевой вирус,

принадлежащий к семейству полиомавирусов. Это небольшой вирус, обладающий иксадральной симметрией. Капсид вируса содержит три вирусных белка: VP1, VP2, VP3, из них преобладающим является VP1, который может образовывать вирусоподобные частицы, вызывающие иммунный ответ организма [11]. Выделяют три фазы развития ПМЛ. Первая – клинически асимптомное инфицирование. Вторая – персистенция вируса JC в латентном состоянии в почках, костном мозге и, возможно, в селезенке. Третья – реактивация вируса и проникновение его в ЦНС, сроки которого и точные пути распространения неизвестны. Не исключено, что это может случиться на любой стадии: первичного инфицирования, во время персистенции вируса на периферии или во время реактивации вируса JC при нарушении клеточного иммунитета [9, 10, 12-15].

В ЦНС вирус JC вызывает лизис олигодендроцитов, что приводит к массивной демиелинизации. Особо высок риск развития ПМЛ у пациентов с нарушением клеточного, а не гуморального иммунитета. Эффекторными клетками клеточного иммунитета являются CD8+ Т-лимфоциты, называемые также цитотоксическими Т-лимфоцитами. При распознавании ими вирусного эпитопа они убивают клетки, инфицированные вирусом. Наличие CD8+ Т-лимфоцитов снижает риск развития ПМЛ, а в случае ее развития улучшает прогноз. Тесная связь ПМЛ с ВИЧ-инфекцией, а также возможность ее развития при идиопатической CD4+-лимфоцитопении указывает на то, что и CD4+ Т-лимфоциты также защищают организм от ее возникновения. Это подтверждается тем, что после проведения ВААРТ на фоне восстановления числа CD4+- и CD8+-лимфоцитов наступает ремиссия [16, 17].

До недавнего времени ПМЛ была единственным проявлением поражения ЦНС вирусом JC. Она не имеет каких-либо специфических клинических проявлений, но сопровождается типичными морфологическими и нейровизуализационными изменениями. Внедрение в клиническую практику ВААРТ привело к изменениям как клинической, так и морфологической и нейровизуализационной картины ПМЛ. Недавно выделены и описаны 3 новые клинические формы JC-инфекции центральной нервной системы (ЦНС) – гранулярно-клеточная нейронапа-

тия, менингоэнцефалит, ассоциированный с вирусом JC, и JC-энцефалопатия [18, 19].

Наличие в крови или спинномозговой жидкости (СМЖ) цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных в отношении вируса JC, снижает риск развития заболевания и улучшает прогноз. Таким образом, цитотоксические Т-лимфоциты играют ключевую роль в иммунном ответе против вируса [14, 15]. Четкая связь заболевания с ВИЧ-инфекцией и случаи ПМЛ в отсутствие ВИЧ, на фоне идиопатической CD4-лимфоцитопении, указывают на то, что Т-лимфоциты CD4 также играют важную роль в борьбе с инфекцией, вызванной вирусом JC. Гуморальный же иммунитет от инфекции вирусом не защищает. Насколько важна сохранность иммунитета, видно из того, что ПМЛ часто развивается при иммунодефицитах различной этиологии, а также из случаев ее ремиссии с началом ВААРТ. Ремиссия заболевания часто совпадает с ростом числа лимфоцитов CD4 и цитотоксических Т-лимфоцитов в крови и СМЖ [20].

Основным морфологическим проявлением ПМЛ является демиелинизация, которая постепенно захватывает обширную зону головного мозга. В тяжелых случаях в ее центре возникает некротическая полость. В зоне демиелинизации обнаруживаются лизис олигодендроцитов, которые становятся набухшими, содержащими увеличенные ядра и белки вируса JC. Инфицированные олигодендроциты преимущественно располагаются по краям очага демиелинизации. Вирус JC также поражает и астроциты, которые иногда содержат гиперхроматические ядра, что напоминает неопластические клетки. Морфологи называют их неправильными, «странными» или «причудливыми астроцитами». Некоторые авторы описывают отсутствие признаков воспаления [20], иные считают воспаление характерной гистологической особенностью ПМЛ [21]. В очень редких случаях наблюдаются кровоизлияния в очагах поражения.

Клиническая картина

Симптомы классической ПМЛ неспецифичны. Примерно у 25% пациентов ПМЛ становится первым диагностическим критерием СПИДа [22].

При классической ПМЛ симптомы постепенно нарастают, в зависимости от того, какие области мозга поражаются следующими. Примерно у 20% пациентов со временем развиваются эпилептические припадки. Возможны также нарушения когнитивной функции. В некоторых случаях на основании одной только клинической картины трудно отличить ПМЛ от ВИЧ-энцефалопатии. С гистологической точки зрения основным признаком является демиелинизация. Первоначальные очаги демиелинизации увеличиваются и сливаются. В далеко зашедших случаях возможен некроз с образованием полостей [24].

Как уже было сказано выше, классическая ПМЛ характеризуется отсутствием воспалительных из-

менений в ткани головного мозга. В редких случаях реактивация вируса и развитие ПМЛ сопровождаются выраженной воспалительной реакцией – воспалительная ПМЛ (вПМЛ). Характерна диффузная или очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, главным образом, Т-лимфоцитами CD3, моноцитами или макрофагами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами CD4 и плазматическими клетками [21].

Рентгенологически очаги воспаления характеризуются накоплением контраста и/или смещением структур мозга с вазогенным отеком. Обычно вПМЛ развивается в двух случаях. Чаще всего она наблюдается на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИ) у ВИЧ-инфицированных после ВААРТ. Указано, что при вПМЛ на фоне ВСВИ неврологические симптомы ПМЛ обычно выражены сильнее [25].

Задняя черепная ямка часто поражается как при кПМЛ, так и при вПМЛ. Очаги инфекции обычно затрагивают средние ножки мозжечка и мост, либо полушария мозжечка. Характерны изолированные мозжечковые симптомы, в т. ч. атаксия и дизартрия. Полагают, что такая тропность вируса к зернистым клеткам мозжечка связана с уникальной мутацией гена VP1 вируса [26].

Диагностика

Основные методы диагностики – компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При КТ в белом веществе видны неконтрастируемые очаги пониженной плотности; отека и смещения прилежащих структур нет [27]. Очаги чаще располагаются в перивентрикулярных областях, полуовальных центрах, теменно-затылочных областях и в мозжечке. МРТ более чувствительна, чем КТ. Поскольку вирус JC обладает тропностью к олигодендроцитам, поражаться может любая область мозга. Чаще всего встречается асимметричное многоочаговое двустороннее сливное супратенториальное поражение белого вещества [28]. Однако может обнаруживаться единственный очаг поражения, расположенный в подкорковых ассоциативных волокнах; в таких случаях ПМЛ иногда ошибочно принимают за инсульт. Чаще всего поражается теменная доля, затем лобная. Супратенториальные очаги поражения, как правило, захватывают подкорковое белое вещество и имеют неровные края. Могут поражаться также семиовальный центр и перивентрикулярное белое вещество.

Следующим по частоте поражается белое вещество затылочной ямки, как правило, средняя ножка мозжечка и прилегающие области варолиева моста и мозжечка. Очаги поражения в варолиевом мосту могут распространяться на средний и/или продолговатый мозг. Изолированные поражения белого вещества мозжечка или изолированные поражения продолговатого мозга встречаются реже [27]. Поражение серого вещества почти всегда сопутствует

поражению белого вещества. В очень редких случаях очаги поражения при ПМЛ могут захватывать только серое вещество [29].

Спинной мозг при ПМЛ поражается крайне редко. Известны лишь отдельные протоколы вскрытия, в которых описаны такие поражения [30].

При ЭЭГ практически всегда выявляется локальное или генерализованное замедление ритма, иногда еще до появления изменений при КТ [31].

СМЖ чаще не изменена, иногда слегка повышена концентрация белка или IgG, менее чем у четверти больных выявляется цитоз, преимущественно лимфоцитарный и не превышающий 25 в мкл [9].

Перспективный метод диагностики – выявление ДНК вируса JC в СМЖ использованием ПЦР. Специфичность этого метода высока, но данные о чувствительности противоречивы. В единичных случаях ДНК папавируса (как он назывался ранее) была обнаружена с помощью ПЦР в СМЖ ВИЧ-инфицированных пациентов без клинических симптомов прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и без ее признаков при КТ и МРТ [6, 21, 22]. Пока не ясно, свидетельствует ли это о ложноположительных результатах или о выявлении болезни на доклинической стадии [24].

При обнаружении олигоклональных иммуноглобулинов, выраженного цитоза, наличия нейтрофилов либо эритроцитов в СМЖ необходимо исключить рассеянный склероз, острый геморрагический лейкоэнцефалит, СПИД-дементный синдром и ВИЧ-миелопатию, менингоэнцефалит, вызванный вирусом varicella-zoster, постинфекционный и поствакцинальный энцефаломиелит [32].

Окончательный диагноз ставится на основании биопсии или аутопсии. В ткани мозга можно выявить антигены вируса JC (иммуноцитохимически) и ДНК вируса (методами флуоресцентной гибридизации in situ или ПЦР), но они обнаруживаются в ткани мозга и у здоровых людей. Около 80-90% людей среднего возраста имеют антитела к вирусу JC. Он может находиться в мозге или других тканях в латентном состоянии и реактивироваться при ослаблении иммунитета. С другой стороны, возможно развитие прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии у лиц с ослабленным иммунитетом при первом контакте с вирусом; об этом свидетельствует тот факт, что 10-20% больных на момент установления диагноза серонегативны [30].

Как правило, болезнь – и на фоне СПИДа, и без него – неуклонно прогрессирует вплоть до летального исхода.

Специфического лечения при инфекции вирусом JC не существует. Для ВИЧ-инфицированных наилучшим методом является оптимизация ВААРТ. ВААРТ в 50-60% случаев может привести к стабилизации клинической картины и картины по МРТ [33]. В отсутствие ВИЧ-инфекции методом выбора является устранение, насколько это возможно, причины иммунодефицита (прием глюкокортикоидов, ингибиторов кальциневрина у реципиентов после

трансплантации, натализумаба и т. п.). В различных клинических исследованиях изучена эффективность ряда препаратов – например, цитарабина, цидофовира и топотекана – в отношении вируса JC. Все они либо были неэффективны, либо наряду с некоторой эффективностью демонстрировали высокую токсичность. В случаях ПМЛ – ВСВИ при ухудшении состояния, вызванном воспалением, назначают глюкокортикоиды [34].

Выводы:

- Симптомы ПМЛ начинаются со слабости или проблем координации в руках или ногах. Возможны сложности с мышлением или речью. Пациенты могут иметь место проблемы со зрением и памятью, припадки и головные боли. В 50% случаев она заканчивается смертельным исходом. Эти симптомы могут также возникнуть при других оппортунистических инфекциях, в том числе токсоплазмозе, лимфоме, инфекциях внутреннего уха, или криптококковом менингите. Важно исключить эти заболевания.

- Поскольку ПМЛ не имеет определенного и типичного места локализации поражения, то и типичной симптоматики у этой болезни нет. Очаги лейкоэнцефалопатии могут быть обнаружены как в мозжечковой или теменной части головного мозга, так и перивентрикулярно. При проведении лучевой диагностики необходимо учитывать те факты, что инфекция может не быть прогрессирующей, может не сопровождаться множественными очагами поражения, а очаги поражения могут не ограничиваться белым веществом.

- Исходя из звеньев патогенеза, клинической картины и разнообразия проявлений ПМЛ, своевременная антиретровирусная терапия является единственным способом профилактики данной патологии с неразработанными методами специфической профилактики и этиотропного лечения.

- На сегодняшний день современная медицина пока еще не обладает эффективными методами лечения ПМЛ. Прогноз негативный. Если не удалось восстановить или улучшить функцию иммунной системы, смерть наступает в интервале от 3 до 20 месяцев после постановки диагноза ПМЛ.

- Учитывая, что лейкоэнцефалопатия возникает на фоне тотального иммунодефицита, любые меры по её профилактике, должны быть направлены на поддержание защитных сил организма, и предотвращению ВИЧ-инфицирования.

Литература

1. Нечаева О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9-15.
2. Мордык А.В., Пузырёва А.В., Аксюткина А.П. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22. – С. 92-98.
3. Пузырева А.В., Сафонов А.А., Назарова О.П. и др. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012-2015 годах // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59-64.

4. Довгополок Е.С., Пузырева А.В., Сафонов А.Д. и др. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году // ЖМЭИ. — 2016. — № 2. — С. 37-41.
5. Мордык А.В., Пузырева А.В., Ситникова С.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. // Медицинский альманах. — 2014. — № 2 (32). — С. 62-64.
6. Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н. и др. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 107-115.
7. Padgett B., Walker D., Zu Rhein G. et al. Cultivation of paroviralike virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy // *Lancet*. — 1971. — V. 29. — P. 1257-60.
8. Astrom K., Mancall E., Richardson E. Progressive multifocal leucoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease // *Brain*. — 1958. — V. 81. P. 93-111.
9. Weber T. Progressive multifocal leucoencephalopathy // *Neurol Clin*. — 2008. — V. 26. — P. 833-854.
10. Lednicky J., Vilchez R., Keitel W. et al. Polyomavirus JC virus excretion and genotype analysis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy // *AIDS*. — 2003. — V. 17. P. 801-807.
11. Евтушенко С.К., Дервянко И.Н. О классификации поражения нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц и при синдроме приобретенного иммунодефицита // Нейроиммунология: Материалы X конф. (28-31 мая 2001 г., г. Донецк). — Донецк, 2001. — Т. 2. — С. 223-297.
12. Tan C., Dezube B., Bhargava P. et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients; implication for viral latency and neurotropic transformation // *J. Infect. Dis*. — 2009. — V. 199. — P. 881-888.
13. Cinque P., Koralnik I., Gerevini S. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-1 infection // *Lancet Infect. Dis*. — 2009. — V. 9. — P. 625-636.
14. Jensen P., Major E.A. Classification scheme for human polyomavirus JC virus variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region // *J. Neurovirol*. — 2001. — V. 7. — P. 280-287.
15. Lima M., Marzocchi A., Autissier P. et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy // *J. Virol*. — 2007. — V. 81. — P. 3361-3368.
16. Bag A., Cure J., Chapman P. et al. JC virus infection of brain // *Am. J. Neuroradiol*. — 2010. — V. 31. — P. 1564-1576.
17. Bloomgren G., Richman S., Hotermans C. et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy // *N. Engl. Med*. — 2012. — V. 366. — P. 1870-1880.
18. Van Assche G., Van Ranst M., Sciort R. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease // *N. Engl. J. Med*. — 2005. — V. 353. — P. 362-368.
19. Garcia-Suarez J., de Miguel D., Krsnik I. et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leucoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders; impact of novel therapies // *Am. J. Haematol*. — 2005. — V. 80. — P. 271-281.
20. Белозёров Е.С.? Буланьков Ю.И., Тапбергенов Т.С. Медленные инфекции. — Павлодар: ННПФ «ЭКО», 2005. — 480 с.
21. Boster A., Hreha S., Berger J., Wanke P. Progressive multifocal leucoencephalopathy and relapsing-remitting multiple sclerosis // *Arch. Neurol*. — 2009. — V. 66. — P. 593-599.
22. Steiner I., Berger J. Update on progressive multifocal leucoencephalopathy // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep*. — 2012. — V. 12. — P. 680-686.
23. Linda H., von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy // *Front. Neurol*. — 2001. — V. 4. P. 1-6.
24. Worley J., Price R. Clinical manifestation of HIV-1 infection of the nervous system. In: Handbook of Neurovirology. McKondall, W. Stroop (edit) // New York. — 1994. — P. 705-707.
25. Гаура В.В. Поражение центральной нервной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита // Журнал неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. — 1995. — Т. 96, № 2. — 100-108.
26. Lima M., Drislane F., Koralnik I. Seizures and their outcome in progressive multifocal leucoencephalopathy // *Neurology*. — 2006. — V. 66. — P. 262-264.
27. Jellinger K.A., Seniter U., Drlicek M., Bom G. Neuropathological and general autopsy findings in AIDS during last 15 years // *Acta Neuropathol*. — 2004. V.100, No 2. — P. 213-220.
28. Whiteman M., Post M., Berger J. et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation // *Radiology*. — 1993. — V. 187. — P. 233-240.
29. Cinque P., Scapellini P., Vago L. et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction // *AIDS*. — 1997. — V. 11. — P. 1-17.
30. Мозгалева Н.В., Пархоменко Ю.Г., Сильвейстрова О.Ю., и др. John Cunningham вирус — ассоциированное поражение головного мозга при ВИЧ-инфекции // Клиническая морфология. — 2015. — № 1. — С. 24-27.
31. Захарова М.Н. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (обзор литературы) // Журнал неврологии и психиатрии. — 2012. — № 9. Вып. 2. — С. 29-33.
32. Koralnik I., Wutrich C., Dang X. et al. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leucoencephalopathy // *Ann. Neurol*. — 2005. — V. 57. — P. 576-580.
33. Huang D., Cossoy M., Li M. et al. Inflammatory progressive multifocal leucoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients // *Ann. Neurol*. — 2007. — V. 62. — P. 34-39.
34. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). — СПб: ССЗ, 2000. — 370 с.

Федеральные ВУЗы в Российской Федерации: реализация проекта на практике

И.Л. Кляритская, М.Н. Гуренко-Вайцман, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко

The federal universities in the Russian Federation: the implementation of the project into practice

I.L. Kliaritskaia, M.N. Gurenko-Vajcman, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko

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

Ключевые слова: федеральные университеты, реформа образования, Крымский федеральный университет, Медицинская академия

Резюме

Федеральные ВУЗы в Российской Федерации: реализация проекта на практике

И.Л. Кляритская, М.Н. Гуренко-Вайцман, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко

Цель обзора. Представить вниманию читателей историю создания федеральных университетов в Российской Федерации, рассказать о преимуществах и недостатках федеральных вузов на примере Крымского федерального университета и вошедшей в его состав Медицинской академии.

Основные положения. Создание федеральных университетов является первым этапом реформы высшего образования в Российской Федерации, начатой в 2006 г. с образования первого федерального университета – Сибирского. Второй этап реформы высшего образования в регионах предполагает объединение вузов в опорные многопрофильные университеты. Целью создания федеральных университетов является развитие системы высшего профессионального образования на основе оптимизации региональных образовательных структур и укрепления связей образовательных учреждений высшего образования с экономикой и социальной сферой федеральных округов. Начиная с 2006 года, в России были созданы 10 федеральных университетов. Замыкает перечень на настоящий момент – Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, образованный в 2014 году также в результате слияния ряда вузов. Наряду с прочими образовательными организациями, в состав Крымского федерального университета вошел Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского. Для оптимизации деятельности Медицинской академии в составе Крымского федерального университета необходимо переподчинение Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Министерству здравоохранения Российской феде-

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». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Гуренко-Вайцман Марина Николаевна – доктор юридических наук, профессор кафедры государственного управления Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», член Общественной палаты Республики Крым, Председатель Комиссии по вопросам развития институтов гражданского общества и правам человека. Контактная информация: 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

Мошко Юрий Александрович, 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), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimtj@mail.ru

рации, восстановление клинических баз кафедр Медицинской академии имени С.И. Георгиевского и усовершенствование Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки, а также усовершенствование системы финансирования структурных подразделений Крымского федерального университета.

Ключевые слова: федеральные университеты, реформа образования, Крымский федеральный университет, Медицинская академия

Abstract

The federal universities in the Russian Federation: the implementation of the project into practice

I.L. Kliaritskaia, M.N. Gurenko-Vajcman, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko

The aim of the review. To present to the readers the story of the creation of federal universities in the Russian Federation, to talk about the advantages and disadvantages of the federal universities on the example of the Crimean Federal University and Medical Academy included in its membership.

Summary. Creation of federal universities is the first stage of higher education reform in the Russian Federation, launched in 2006 with the formation of the first Federal University – Siberian Federal University. The second stage of higher education reform in the region assumes association of universities in supporting multidisciplinary universities. The purpose of creation of the federal universities is the development of higher education system on the basis of optimization of regional educational institutions and to strengthen the links of educational institutions of higher education to the economy and social sphere of the federal districts. Since 2006, 10 federal universities were set up in Russian Federation. The last in the list at the moment is the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, formed in 2014 as a merger of several universities. Along with other educational organizations Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky became part of the Crimean Federal University. In order to optimize the activities of the Medical Academy as the part of the Crimean Federal University it is necessary to resubordinate the Medical Academy to Ministry of Health of the Russian Federation, to reestablish the clinical bases of the departments of the Medical Academy, to improve the clinical medical multidisciplinary center of St. Luke, as well as to improve the system of financing of structural units of the Crimean Federal University.

Keywords: federal universities, education reform, the Crimean Federal University, Medical Academy

«Сегодняшние перемены в высшем образовании подобны сходу снежной лавины: она еще ползет по склону, но скорость ее растет, и скоро эта лавина перемен может похоронить под собой красивые здания современных университетов»

*Гайдаровский форум, 2015 г., г. Москва
(Форум выступает уникальной интеллектуальной площадкой, объединяющей теоретиков и практиков, ведущих мировых ученых и политиков, представителей высших финансовых кругов и глобальной бизнес-элиты)*

Актуальность темы

В современном мире доля дипломированных специалистов неуклонно растет. Так, в «ведущих» странах мира отмечается значительный поступательный рост данного показателя: например, в 1970 – 1980 гг. в мире доля специалистов с высшим образованием составляла 25-30%, а в 2014-2015 гг. эта цифра достигает 70-90% [1].

Рассматривая в данном аспекте состояние высшего образования в Российской Федерации (РФ) и, непосредственно, проводимой реформы высшего образования, следует отметить, что знаковым ее началом стало создание новых образовательно-научных объединений в виде федеральных университетов. Первым на этом пути стал образованный в 2006 году Сибирский федеральный университет.

Последующий второй этап реформы высшего образования связан с объединением региональных вузов в опорные многопрофильные университеты.

В результате число разноуровневых вузов может сократиться до 25% [2].

Следует подчеркнуть, что создание первых федеральных университетов стало отражением и реализацией национального проекта развития системы высшего образования РФ. Ключевым фактором создания Федерального университета является объединение нескольких действующих региональных вузов, с безусловной интеграцией образованного Федерального университета в экономическую и социальную сферу соответствующего федерального округа. Миссия федеральных университетов — подготовка современных специалистов, бакалавров и магистров для сферы управления, экономики, образования, науки, культуры, технологических областей, которые входят в сферу национальных интересов. При этом, Федеральный университет не только готовит конкурентоспособных специалистов для своего федерального округа, но и обеспечивает ре-

гион научными, техническими и технологическими решениями, доводит свои разработки до практического применения [3].

Следует отметить, что статус федерального Университета подразумевает и полное федеральное финансирование, с безусловной возможностью целевого проектного участия бизнеса и региональных властей. Такой идеолого-методологический подход финансового обеспечения федерального университета не только дает возможность ВУЗу быстро достичь уровня высокотехнологичного научного центра, но и создавать собственные современные научно-исследовательские лаборатории мирового уровня, вести строительство новых корпусов, в том числе возводить целые кампусы. Характерным для современного Федерального университета является безусловность его векторного развития, основополагающим среди которого являются фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным научным направлениям. Важно, что фундаментом данной исследовательской деятельности является эффективное взаимодействие с Российской академией наук [3].

Нельзя не отметить и актуальность задач федеральных вузов по развитию активного международного сотрудничества с ведущими университетами Европы, Азии и Америки, а также активное и плодотворное участие в международных образовательных и научных программах. Не менее важно и достижение международного признания собственных программ. Как следствие, предполагается, что к 2020 году федеральные вузы России должны войти в сотню лучших университетов мира [4].

Федеральные университеты – это локомотив реформы высшего образования в России. Интеграция и укрупнение вузов наблюдается во многих странах, и специалисты Министерства образования и науки России принимают во внимание мировой опыт. Последний доказывает, что это создает условия улучшения качества образования и последующего завоевания более высоких показателей в международных научных и образовательных рейтингах. Многоканальное финансирование федеральных университетов дает ВУЗам перспективы свободного развития, использования новейшего оборудования и интеграции в научное сообщество на международном уровне. Программы поддержки российского образования являются приоритетными для правительства [4].

Главный акцент следует сделать на стратегических целях создания федеральных университетов в России. Одной из ключевых целей определяется потребность формирования конкурентоспособного человеческого капитала, на основе создания и реализации инновационных услуг и разработок. Выполнение данной миссии реализуется путём организации и координации работы по сбалансированному обеспечению квалифицированными кадрами, крупных программ социально-экономического развития территорий и регионов в составе федераль-

ного округа, а также научными, техническими и технологическими решениями [5]. В соответствии с Концепцией Министерства образования и науки РФ, одним из фундаментальных столпов развития и качественной трансформации системы высшего профессионального образования является оптимизация региональных образовательных структур и укрепление устойчивых и эффективных связей вновь образованных образовательных учреждений высшего образования с экономикой и социальной сферой федеральных округов.

Приоритетные проекты Министерства образования и науки России

Непосредственно рассматривая проект «ВУЗы как центры пространства создания инноваций» [6] как один из ключевых этапов эволюционного развития системы высшего профессионального образования в России, следует подчеркнуть, что его выполнение должно обеспечить к 2025 году глобальную конкурентоспособность ведущих российских университетов, а также создание в субъектах Российской Федерации университетских центров инновационного, технологического и социального развития.

Характерно, что ключевым показателем успешности и эффективности проекта является показатель «международной конкурентоспособности». Речь идет о вхождении ведущих российских университетов в ТОП-100 мировых рейтингов вузов. Программно-целевое обеспечение реализации данного проекта связывается с планируемыми значениями показателей (ТОП-100), соответственно, в 2016 году – 4, в 2017 году – 5, в 2018 году – 5, в 2019 году – 5, в 2020 году – 5, в 2025 году – не менее 10 [7].

Отдельно следует отметить, что такая целевая работа не ограничивается формированием и развитием российских ВУЗов исключительно со статусов Федерального Университета. Планируется, что в последующем накопленный положительный опыт станет достоянием и распространится на более широкий круг ВУЗов. Здесь можно говорить и о высших учебных заведениях субъектов федерации, и об учебных заведениях муниципальных образований, а также образовательных учреждениях частной формы собственности. В данном аспекте представленный «национальный проект» является логическим развитием программы 5/100 и других специализированных программ создания и развития опорных университетов. С нашей точки зрения, в данном проектном образовании органично интегрируются проекты создания инжиниринговых центров (в том числе, планируемые к созданию в ВУЗах совместные с бизнесом предприятия, реализация целевых программы поддержки педагогических вузов, базовых кафедр, а также иные ключевые проекты государственной программы развития образования). Как результат – все эти этапные меро-

приятия обеспечат логическую и последовательную эффективную работу по созданию в регионах университетских центров инновационного, технологического и социального развития [7].

Характерно, что в рамках рассматриваемого проекта предусмотрена разработка модели таких центров. Главной их идеей определено обеспечение капитализации образовательных, научных и технологических результатов, с безусловным учетом стратегии развития регионов [8]. В соответствии с показателями стратегического планирования, к 2025 году ожидается создание и деятельность университетских центров инновационного, технологического и социального развития, не менее чем 80 российских регионах.

История вопроса (история создания федеральных ВУЗов в Российской Федерации)

В качестве промежуточного вывода следует отметить, что в России уже накоплен собственный значительный опыт формирования и развития учебных образовательных учреждений со статусом Федерального университета. Данный опыт накапливается и выкристаллизовывается на протяжении последнего десятилетия. Как положительный следует отметить взвешенный и «осторожный» подход в объединении вузов в единый научно-образовательный комплекс Федерального университета. Начавшийся в 2006 году процесс реализации программы объединения и реорганизации вузов, проходил поэтапно, с частичным выполнением отдельных пунктов программы и с обязательным учетом промежуточных результатов и выявляемых факторов риска. В результате, на сегодняшний день определенным качественным этапом реализации образовательной реформы в России являются созданные 10 федеральных университетов.

Качественной характерной особенностью образованных федеральных университетов является не только объединительное формирование нескольких региональных образовательных учреждений в рамках единого учебного заведения. Главное – это их новое качественное результативное научное и образовательное начало, особые специфические возможности оказания интеллектуальной поддержки в реализации масштабных проектов и программ федерального и регионального уровней (п. 1 Концепции создания и государственной поддержки развития федеральных университетов) [10].

При этом, каждый федеральный университет, выполняя собственные цели и задачи, конечной стратегической целью имеет развитие качественно новой российской системы высшего профессионального образования на единых принципах оптимизации региональных образовательных структур и укрепления связей образовательных учреждений высшего образования с экономикой и социальной сферой федеральных округов [11].

Примером можно привести организованный в 2006 году Сибирский федеральный университет. Данный университет сформировался на основе присоединения к Красноярскому государственному университету трех крупных вузов Красноярска – Красноярского государственного технического университета, Красноярской государственной архитектурно-строительной академии и Государственного университета цветных металлов и золота (распоряжение Правительства РФ от 4 ноября 2006 г. № 1518-р). Также в 2006 году на базе трёх вузов Ростова-на-Дону и Таганрогского государственного радиотехнического университета был создан Южный федеральный университет (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.11.2006 г. № 1616-р).

Следует особо отметить, что эти два Федеральных Университета не только заложили фундамент образовательного процесса федеральных университетов, но и стали своего рода площадкой для выработки и апробации нормативно-правового обеспечения данного вида деятельности, но, кроме того, выявления и наработки предложений (и запросов) на формирование правового поля в отношении организации и деятельности учебных заведений со статусом Федерального Университета.

Так, 7 мая 2008 года Президент Российской Федерации подписал указ «О федеральных университетах», согласно которому Правительству Российской Федерации было поручено в двухмесячный срок разработать и внести в Государственную Думу проект федерального закона, определяющего порядок создания и деятельности федеральных университетов, а также рассмотреть вопрос о создании Дальневосточного федерального университета и иных федеральных университетов (наряду с ранее созданными Сибирским и Южным федеральными университетами) (Указ Президента РФ от 07.05.2008 № 716 «О Федеральных университетах»).

Впоследствии, 21 октября 2009 года Президент России подписал указ «О создании федеральных университетов в Северо-Западном, Приволжском, Уральском и Дальневосточном федеральных округах». В течение 2010-2011 годов в данных федеральных округах было создано пять федеральных университетов: Северный (Арктический) федеральный университет в Северо-Западном федеральном округе, Казанский (Приволжский) федеральный университет в Приволжском федеральном округе, Уральский федеральный университет в Уральском федеральном округе, Дальневосточный федеральный университет и Северо-Восточный федеральный университет в Дальневосточном федеральном округе.

13 октября 2010 года Президентом России был подписан указ о создании Балтийского федерального университета имени Эммануила Канта. 30 декабря 2010 года, согласно распоряжению Правительства России данный ВУЗ был создан в Северо-Западном Федеральном округе на базе Российского

государственного университета имени Эммануила Канта (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30.12.2010 г. № 2483-р о создании федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Балтийский федеральный университет имени Эммануила Канта»).

18 июля 2011 года был подписан Указ Президента Российской Федерации «О создании Северо-Кавказского федерального университета в Северо-Кавказском федеральном округе» (Указ Президента РФ от 18.07.2011 N 958 «О создании Северо-Кавказского федерального университета в Северо-Кавказском федеральном округе»). Северо-Кавказский федеральный университет создан на базе трёх вузов Ставрополя в 2012 году.

Своего рода этапным завершением проходившего на протяжении последних десяти лет процесса создания федеральных университетов стало формирование Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

Однако следует отметить, что сформированный в 2014 году Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского стал своего рода отражением, с одной стороны, десятилетних достижений формирования и деятельности российских федеральных университетов, а с другой – потребностей решения в сжатые сроки задач интеграции крымских высших учебных заведений в российскую науку и образование. Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, на основе распоряжения Правительства РФ от 4 августа 2014 г. № 1465-р., был образован как результат слияния действующих на тот момент на территории Республики Крым различных ведущих ВУЗов различной профильной направленности и ведомственной принадлежности. При этом, Крымский федеральный университет, среди немногих, в свой состав ввел Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, с ведомственной принадлежностью Министерства здравоохранения.

Преимущества федеральных и опорных ВУЗов

Следует особо отметить, что объединенные практические и методологические результаты деятельности Федеральных университетов выявили и обосновали ряд позитивных факторов, которые играют важную определяющую роль в эффективности реформирования высшего образования в целом, и подготовки специалиста с высшим образованием, непосредственно.

Напомним, что идея создания т.н. «опорных» вузов связывалась с потребностями «концентрации интеллектуального потенциала». А обеспечение их выполнения виделось посредством создания научно-образовательных комплексов, нацеленных на экономическое и социальное развитие регионов. При этом, предполагалось, что основополага-

ющим принципом формирования университетов будет объединение учебных заведений различной ведомственной принадлежности, с обязательным сохранением специфики и особенностей подготовки молодых специалистов. Т.е. подготовка кадров в рамках Федерального университета по широкому спектру в условиях междисциплинарной подготовки, реализация масштабных научных программ должны не «размыть» или уничтожить специфические черты выпускника – врача, юриста, агронома, учителя, а способствовать получению студентами более качественных знаний и умений в своей профессии [13].

Важно подчеркнуть, что значительным достоянием Федеральных университетов являются создаваемые качественно новые условия подготовки студентов и развития науки. Речь идет о единых университетских базах данных, электронных библиотеках и хранилищах информации, объединенных в единую всероссийскую образовательную сеть.

Также, большую позитивную роль играет и многоканальное финансирование федеральных университетов, что дает вузам безусловные перспективы свободного развития, доступ к использованию новейшего исследовательского оборудования, в том числе и интеграции вузовской науки в научное сообщество России и на международном уровне [5].

Создание опорных университетов будет способствовать концентрации интеллектуального потенциала и формированию научно-образовательных комплексов, нацеленных на экономическое и социальное развитие регионов России.

Следует подчеркнуть, что преимущественными факторами слияния вузов в единый Федеральный университет можно назвать и получение дополнительного финансирования из федерального бюджета, и увеличение стипендиального фонда, и отдельные контрольные цифры приёма. Кроме того, к положительным факторам, являющимся результатом объединения научного потенциала и возможностей, следует отнести дополнительно созданные условия для развития аспирантур и работы диссертационных советов. Так, например, одним из важных позитивных факторов объединения вузов Дагестана в единый многопрофильный опорный региональный университет названо эффективное расходование бюджетных средств, лучшее использование материальной базы и повышение качества образовательного процесса и научных исследований. Кроме того, у опорного вуза появится новый, более высокий – федеральный статус, который имеет определенные преимущества перед учебными заведениями регионального и муниципального уровней [12].

Недостатки федеральных ВУЗов

Объективные результаты десятилетнего процесса формирования и деятельности федеральных университетов, наряду с позитивными наработками, выявили и определенные факторы риска, которые

могут спровоцировать негативные последствия или появление определенных негативных явлений

Таким, например, в объединительном процессе ВУЗов можно назвать появление фактора риска сокращения бюджетных мест и, как следствие, неминуемость массовых увольнений преподавательского состава. С таким же фактором напрямую связывается и процесс слияния кафедр, структур и подразделений, что означает увольнение определенного числа сотрудников [14]. Главная сложность подобных объединений — практически полная пертурбация в структуре учреждения.

Немаловажными, в данном аспекте, являются и последующие за такими увольнениями факторы определенной социальной напряженности, вынужденной безработицы и частичной занятости, вынужденной интеллектуальной миграции

Признавая существование факторов риска и их деструктивное влияние на различные социальные процессы в обществе, сегодня можно сказать о назревших потребностях объективного анализа и переосмысления результатов объединительного пути формирования Федеральных университетов, выявления объективных факторов риска и принятия мер для уменьшения их негативного влияния

В настоящее время мы являемся свидетелями проходящей дискуссии по вопросам возможностей создания федеральных университетов в Москве и Санкт-Петербурге, в том числе и в рамках сокращения количества вузов [15]. «Здесь важно выбрать правильный путь: строить управление по строгой вертикали власти или пойти по пути мирового опыта, согласно которому факультеты в составе крупных вузов имеют достаточно большую автономию и ресурс самостоятельного управления. Я считаю, что именно второй путь приведет к положительным результатам», — отмечает директор учебного центра PR-технологий Северо-Западной академии государственной службы Борис Периль [16].

При объединении вузов в Москве может произойти следующее: слабые вузы, имея небольшой личный преподавательский состав, могут лишиться его. К тому же, как перевести студента в другой, пусть даже и более престижный вуз, согласовав все учебные программы? По оценке экспертов, крупным вузам, которые станут центрами объединения, придется полностью менять свой устав, что приведет к такому же недовольству, что и в регионах [14].

«Минусы от такого рода объединений отражаются на профессорско-преподавательском составе. Не секрет, что в России в целом он достаточно консервативный и возрастной. Ротация и вообще любые изменения происходят очень медленно, а объединение предполагает оптимизацию ресурсов, в том числе и человеческих», — комментирует Борис Периль [16].

По словам экспертов, лишиться работы могут многие. В основном это может коснуться руководителей структурных подразделений, кафедр. За преподавательской кафедрой останутся лишь те, кто

имеет места в лучших вузах, ведь зачастую именно эти люди подрабатывают в частных коммерческих университетах. При сокращении профессорско-преподавательского состава, соответственно, увеличится нагрузка на оставшихся преподавателей [16].

«Плюсы» и «минусы» вхождения Медицинской академии имени С.И. Георгиевского в состав Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского

Однако, следует сделать акцент еще на одном факторе, который может приобрести негативный окрас. И здесь речь не идет об объединении вузов с целью поднятия их конкурентоспособности или выведения из материальных затруднений. Речь идет о таких ВУЗах, которые имеют специализированную ведомственную принадлежность и имеют богатый собственный опыт научно-образовательной деятельности, высокий рейтинг признания дипломов и значимое имя на рынке образовательных услуг.

Таким примером может послужить опыт вхождения в состав Крымского Федерального университета (КФУ) имени В.И. Вернадского Крымского государственного медицинского университета (в настоящее время – Медицинская академия имени С.И. Георгиевского). На момент принятия решения слияния данного университета с другими равноуровневыми и разнопрофильными учебными заведениями Крыма под «крышу» Федерального университета, Медицинский университет обладал статусом одного из ведущих медицинских ВУЗов. Университет не только имел 85-летнюю историю развития, но и мощную материально-техническую базу, с сильнейшим потенциалом профессорско-преподавательского состава, значительным контингентом обучающихся отечественных и иностранных студентов, высокий уровень студенческой и преподавательской науки, высочайшую востребованность выпускников и признание качества специалистов. Объективные экспертные оценки деятельности Медицинского университета, его профессорско-преподавательского состава и качества образовательных услуг, не имели ни одного признака потребностей «улучшения» за счет введения в состав КФУ.

Данным примером мы поднимаем вопрос о целесообразности и «эффективной результативности» формирования Федерального университета по единому принципу присоединения. Тем более, что он, безусловно, предусматривает полное лишение самостоятельности принимаемых в состав ВУЗов, изъятие из структурных подразделений и объединение в единую «корзину» всех материально-технических, ресурсных, инфраструктурных, финансовых и иных средств и активов. В результате, такое «вхождение» для ВУЗов оборачивается абсолютным лишением всего наработанного ранее человеческого, материального, интеллектуального и научного

капитала. Фактически, учебное заведение лишается всего и должно начинать свою деятельность с точки абсолютного «0». Однако, если мы говорим об учебном заведении «не конкурентно способного уровня», то такое начало новой стадии деятельности дает безусловный плюс, т.к. получает доступ к объединенным интеллектуальным, человеческим, финансовым, материальным и другим ресурсам. Но для учебных заведений с высоким уровнем «конкурентной способности» такую оптимистическую мерку применить невозможно. Фактически, лишившись всех своих ресурсов, такое учебное заведение поставлено в условия «выживания», а весь научный и образовательный потенциал концентрируется вокруг жизненно важной потребности самосохранения.

Объективные оценки результатов научной, образовательной и управленческой деятельности Медицинской академии имени С.И. Георгиевского как структурного подразделения Крымского федерального университета В.И. Вернадского, дают нам основания говорить о полученных «этапных» результатах, а также проанализировать негативные факторы, которые выявлены и носят деструктивный характер, в том числе и длительного последствия.

Прежде всего, речь идет о признании существования данной проблемы и на этой основе выработки надлежащих и эффективных мер недопущения появления негативных факторов или снижения их деструктивного влияния на деятельность учебных заведений, находящихся в составе федерального университета.

На наш взгляд, ведущую роль в этом вопросе играет управленческая деятельность федерального учебного заведения. Речь идет об эффективности системы управления и ее структурной целесообразности, о кадровой наполняемости и профессионализме управленческого звена, целенаправленность ее деятельность на повышение эффективности учебного процесса и развития науки.

Анализ промежуточной результативности деятельности Медицинской академии имени С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского дает нам основание говорить об актуализации потребностей воздействия на существующие негативные факторы, с целью снижения их деструктивного влияния на дальнейшее существование и развитие медицинского учебного заведения.

Первое

Принятие управленческих мер по оптимизации деятельности Медицинской академии имени С.И. Георгиевского в составе Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

С целью полного обеспечения организации учебного процесса, сохранения специфики и соответствия профессиональной направленности Медицинской академии установленным стандартам подготовки специалистов и организации медицинской

науки, целесообразным является переподчинение Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Министерству здравоохранения РФ. Следует отметить, что в настоящее время согласно распоряжению Правительства РФ от 4 августа 2014 г. № 1465-р, функции и полномочия учредителя федерального университета осуществляет Министерство образования и науки России.

Должно подчеркнуть, что в РФ из существующих 65 медицинских ВУЗов 63 (96,92%) подчиняются и относятся к Министерству здравоохранения РФ, специалистов для которого и готовят медицинские ВУЗы.

Из существующих 10 федеральных ВУЗов РФ только в 1 (10%) из них (в Крымском федеральном университете имени В.И. Вернадского) в состав входит полноценная Медицинская академия, которая уже в течение 85 лет готовит кадры для здравоохранения Республики Крым.

Так, например, в Балтийском федеральном университете (единственном из федеральных ВУЗов РФ, кроме Крымского федерального университета) ведется подготовка специалистов с высшим медицинским образованием по новой для региона специальности «Лечебное дело». Однако, в отличие от Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (ранее – самостоятельной структуры Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» до вхождения в состав Крымского федерального университета), насчитывающей 85-летний опыт подготовки специалистов для системы здравоохранения, в Калининградской области (где сейчас находится Балтийский федеральный университет) такой опыт исчисляется всего 10 годами (с 2006 года). Причем, подготовка специалистов с высшим медицинским образованием проводилась в составе Российского государственного университета (а не самостоятельного медицинского университета) и только по специальности «Лечебное дело». В Медицинской академии имени С.И. Георгиевского подготовка специалистов проводится по 4 программам специалитета: 31.05.01 «Лечебное дело»; 31.05.02 «Педиатрия»; 31.05.03 «Стоматология»; 33.05.01 «Фармация». Кроме того, осуществляется подготовка магистров по специальности 38.04.04 «Государственное и муниципальное управление»: 1. Магистерская программа «Государственное управление в сфере охраны здоровья»; 2. Магистерская программа «Управление современной организацией (учреждением) здравоохранения». Уже на протяжении 38 лет (с января 1979 г.) работает факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) (ранее – факультет усовершенствования врачей, переименованный позднее в факультет последипломного образования), на котором обучаются интерны, ординаторы, врачи по программам повышения квалификации (ПК) и профессиональной переподготовки (ПП). Так, в настоящее время

проходят обучение 334 интерна и 620 ординаторов (подготовка в ординатуре проводится по одной из 32 лицензированных специальностей). В 1-м полугодии 2017 г. запланировано проведение 69 циклов ПК и ПП для врачей.

Второе

Незамедлительное восстановление клинических баз кафедр Медицинской академии имени С.И. Георгиевского и усовершенствование Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки.

Данный управленческий шаг основан на необходимости решения приоритетных задач, поставленных Правительством РФ. Непосредственно речь идет о реформировании и модернизации здравоохранения, развитии Крыма как региона медицинской реабилитации в составе санаторно-курортного комплекса Российской Федерации. Для решения поставленных задач в Крымском федеральном университете разработана Концепция создания и развития медицинского инновационного кластера, но непосредственно реализация данной Концепции напрямую зависит от решаемости оговоренных проблем.

В данном аспекте, следует сделать акцент и на государственных задачах улучшения качества подготовки врачей. Очевидно, что государственные задачи не могут быть решены без наличия в медицинском ВУЗе лечебных баз. Тревожно, что сложившаяся в практическом здравоохранении Крыма ситуация ограничивает допуск преподавательского состава Медицинской академии, студентов, ординаторов и курсантов факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и ДПО к больным на клинических базах медицинских организаций в условиях обязательного медицинского страхования (ОМС). На деле это затрудняет процесс обучения, лишает преподавателей медицинской практики и стажа.

С нашей точки зрения, реконструкция лечебно-клинических баз – первостепенная задача при перестройке системы медицинской вузовской подготовки. Необходимо вернуться к практике участия студентов старших курсов в дежурствах при оказании больным неотложной помощи. Это дает им возможность отрабатывать установленные стандартом подготовки врача практические умения и навыки. Тем более, что современная «идеология» подготовки врача требует нахождения студента-медика у постели больного как важного условия получения теоретических знаний и практических навыков наряду с углубленным изучением всех разделов медицинской науки. Данная идеология подготовки будущего врача заложена и апробирована многолетним опытом теории и практики медицинской деятельности, высокой ответственности за жизнь и здоровья пациента, будущего нашей страны. Недопустимо было бы растерять накопленный опыт и свести подготовку студентов-медиков к аудиторной

работе и штудированию учебной литературы.

При этом крайне важно, чтобы при каждом медицинском факультете был создан свой клинический медицинский центр, который и стал бы базой практической и теоретической подготовки будущего врача-специалиста. Кроме того, требует восстановления и опыт сотрудничества клинических кафедр Медицинской академии с медицинскими организациями Республики Крым.

Отдельно следует сделать акцент на том, что существующий в настоящее время Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки, являющийся структурным подразделением Крымского федерального университета, несмотря на все свои преимущества (это современная, по последнему слову техники оснащенная клиника; на ее основе создан Центр клинических исследований Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, создана Диагностическая лаборатория неинвазивных-малоинвазивных методов исследования в клинике внутренних болезней), не может обеспечить все потребности в клинической подготовке обучающихся, учитывая необходимость во всесторонней подготовке специалистов, большое количество студентов (4560 человек), интернов и ординаторов (около 1000 человек в общей сложности), не считая врачей, проходящих обучение на циклах повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Третье

Реструктуризация системы финансирования структурных подразделений ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Согласно распоряжению Правительства РФ от 4 августа 2014 г. № 1465-р, «Финансовое обеспечение расходных обязательств Российской Федерации, связанных с функционированием и развитием федерального университета, начиная с 2015 года осуществляется в пределах бюджетных ассигнований, предусматриваемых Минобрнауки России в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год и плановый период на реализацию государственной программы РФ «Развитие образования» на 2013–2020 годы и государственной программы РФ «Социальная поддержка граждан».

В данном аспекте, целесообразным является распределение финансовых потоков внутри структурных подразделений ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» в соответствии с измеряемыми индикаторами:

- общее количество обучающихся (бакалаврат, специалитет, магистратура, интернатура, ординатура, слушатели факультетов последипломного образования);
- соотношение обучающихся за счет бюджетных ассигнований и за счет договоров об оказании образовательных услуг;
- количество образовательных программ;
- размер финансов, получаемых от приносящей

доход деятельности.

Четвертое

Признание и принятие автономии учебных заведений, являющихся структурными подразделениями Федерального университета. Речь идет о том, что каждому структурному подразделению Крымского федерального университета, в частности, Медицинской академии, необходимо больше самостоятельности и децентрализации, особенно в отношении планово-финансовой деятельности. Осуществлять деятельность в сфере образовательных услуг для врачей медицинских организаций Республики Крым могут только лица, непосредственно участвующие в этом процессе, которые борются за каждого врача и отвечают за качество его подготовки (участие в торгах образовательных услуг, разногласия в соотношении преподаватель/студент, преподаватель/интерн и/или ординатор, преподаватель/слушатель). На данный момент, существующий подход дает почву для разногласий в этих вопросах между руководством медицинских организаций Республики Крым и Крымским федеральным университетом, который в своей деятельности руководствуется только законодательными актами Министерства образования РФ, в то время как для рынка образовательных услуг для врачей медицинских организаций Республики Крым более важными и актуальными являются нормативные правовые акты Министерства здравоохранения РФ и Республики Крым.

В целом, анализ принципов и методов организации многопрофильного научно-образовательного комплекса в виде Федерального университета дает нам основания говорить об актуальности подготовки научно-обоснованной методологии формирования данного вида высшего учебного заведения, а также формирования концепта оценки качества и эффективности деятельности учебного заведения типа федерального университета, и принятия на их основе управленческих решений о целесообразности деятельности данного заведения или его реструктуризации, в том числе, выделения в самостоятельные отдельные его структурные элементы.

Авторы статьи, публикуя результаты своих исследований, признают дискуссионность отдельных ее положений. Поэтому, авторы предлагают данную тему для обсуждения и открыты для последующего научного диалога.

Литература

1. <http://gtmarket.ru/ratings/education-index/education-index-info>
2. <http://www.rbc.ru/politics/29/06/2015/559181839a7947ab1865aad4>
3. <https://www.ucheba.ru/article/1053>
4. https://ru.wikipedia.org/wiki/Федеральный_университет
5. <http://ru.education.mon.gov.ru/articles/20/>
6. Протокол заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25 октября 2016 г. № 9
7. <http://5top100.ru/>

8. Паспорт приоритетного проекта «Вузы как центры пространства создания инноваций» Утвержден президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам (протокол от 25 октября 2016 г. № 9)

9. <http://www.interfax.ru/russia/524477>

10. Концепция создания и государственной поддержки развития федеральных университетов (одобрена на заседании межведомственной рабочей группы по приоритетному национальному проекту «Образование» при Совете при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике 22 сентября 2009 года)

11. <http://www.edu.ru/abitur/act.73/index.php>

12. <http://chernovik.net/content/respublika/dlya-chego-obedinyayut-vuzy>

13. <http://lawinrussia.ru/content/sozdanie-opornyh-vuzov-v-rossii-prichina-cel-i-tehnologiya-uchastniki-i-ih-koличество-0>

14. <http://www.rbc.ru/economics/01/07/2015/5593d8a79a79479132f8a305>

15. <https://coko.tomsk.ru/index.php/news/view/1638>

16. <http://www.begin.ru/articles/vmeste-s-vuzami-ukrupnili-i-problemyi.html>

Оценка качества оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» населению Республики Крым

И.Г. Ульченко¹, И.В. Естегнеева², И.Л. Кляритская¹, Е.В. Максимова¹

Evaluation of quality of medical care on the profile “pulmonology” in Republic of Crimea population

I.G. Ulchenko, I.V. Estegneeva, I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ² Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Республики Крым

Ключевые слова: экспертиза качества медицинской помощи, пульмонология, стандарт медицинской помощи, дефекты оказания медицинской помощи

Резюме

Экспертиза качества медицинской помощи – выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности её оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата.

Цель: представить результаты плановой экспертизы качества оказания медицинской помощи пациентам в случаях с летальным исходом по профилю «Пульмонология» населению Республики Крым.

Основные положения. Самым часто встречаемым дефектом оказания медицинской помощи пациентам в случаях с летальным исходом, является нарушение стандартов медицинской помощи и/или клинических рекомендаций (протоколов лечения). Т.е. фактически осуществленные мероприятия, без соблюдения рекомендаций по лечению, прежде всего, пневмонии, в т.ч. и тяжелой, не достигли результатов по выздоровлению пациента.

Выводы. Основные пути решения для повышения качества МП: оптимальная (эффективная) организация и управление здравоохранением, персональная ответственность каждого медицинского работника и организатора здравоохранения – «управленца» в каждой медицинской организации, а также предъявление высоких требований к квалификации и профессионализму каждого медицин-

Ульченко Ирина Григорьевна – 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: medfarmservice_simf@rambler.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Естегнеева Ирина Витальевна – заместитель директора Территориального фонда обязательного медицинского страхования Республики Крым. Контактная информация: irina.estegneeva@mail.ru, 295034, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар И. Франко, 12-14, Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Республики Крым

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

ского работника, оказывающего медицинскую помощь пациентам.

Ключевые слова: экспертиза качества медицинской помощи, пульмонология, стандарт медицинской помощи, дефекты оказания медицинской помощи

Abstract

Expertise of the quality of care is revealing of violations in health care, including assessment of the timeliness of its provision, the correct choice of methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation, the degree of achievement of the planned results.

Objective: To present the results of the planned expertise of the quality of care to patients in fatal cases on the profile «Pulmonology» in Republic of Crimea population.

Summary. The most frequently encountered defect of health care to patients in fatal cases is a violation of the standards of care and/or clinical guidelines (treatment protocols). The actual implementation of measures, without complying with treatment recommendations, primarily pneumonia, including heavy pneumonia, did not reach the results for the patient's recovery.

Conclusions. The main ways of solutions to improve the quality of health care are optimum (effective) organization and management of healthcare, personal responsibility of each health worker and health organizer – «manager» in each medical organization, and presentation of high standards for the qualification and professionalism of each health professional providing medical care for patients.

Keywords: expertise of quality of health care, pulmonology, standard of health care, defects of health care

*«...С самого начала моего врачебного поприща я принял за правило: не скрывать ни моих заблуждений, ни моих неудач, и я доказал это, обнаруживая все мои ошибки и неудачи...»
Николай Иванович Пирогов*

Право человека на здоровье есть право на получение своевременной качественной медицинской помощи. Это право гарантируется статьей 41 Конституции Российской Федерации, а также Основами законодательства об охране здоровья граждан в РФ. К сожалению, сегодня в Республике Крым мы нередко видим нарушение этих прав. Этот факт приводит к постоянному росту числа жалоб, исков пациентов, связанных с ненадлежащим качеством оказания медицинской помощи населению. Таким образом, экспертиза качества оказания медицинских услуг является важнейшим инструментом, направленным на выявление и устранение дефектов оказания медицинской помощи, тем самым повышая удовлетворенность жителей полуострова работой системы здравоохранения субъекта.

Экспертиза качества медицинской помощи (ЭКМП) – выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности её оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата и установление причинно-следственных связей выявленных дефектов в оказании медицинской помощи [1]. Порядок организации и проведения контроля объёмов, сроков, качества и условий медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию установлен Приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФОМС) от 1 декабря 2010 г. N 230 (в ред. Приказа ФФОМС от 16.08.2011 N144, от 21.07.2015 № 130). Целью ЭКМП является обеспечение гарантий прав

застрахованных лиц на получение медицинской помощи надлежащего качества. Существуют несколько видов ЭКМП: целевая, плановая и плановая тематическая.

Целевая ЭКМП

Проводится в случаях получения жалоб от застрахованного лица и его представителя на доступность и качество медицинской помощи; летальных исходов при оказании медицинской помощи; внутрибольничного инфицирования и осложнения заболевания; первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста и детей; повторного обоснованного обращения по поводу одного и того же заболевания: в течение 30 дней – при оказании амбулаторно-поликлинической помощи, в течение 90 дней – при повторной госпитализации; заболеваний с удлинённым или укороченным сроком лечения более, чем на 50% от установленного стандартом медицинской помощи или средне сложившегося для всех застрахованных лиц в отчетном периоде с заболеванием, для которого отсутствует утвержденный стандарт медицинской помощи.

Плановая ЭКМП

Проводится с целью: оценки соответствия объёмов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи. Направления плановой тематической ЭКМП: выявление, установление характера и причин типичных (повторяющихся, система-

тических) ошибок в лечебно-диагностическом процессе; сравнение качества медицинской помощи, предоставленной группам застрахованных лиц, разделенным по возрасту, полу и другим признакам. Объем плановой ЭКМП в стационаре составляет 5% от числа законченных случаев лечения; в дневном стационаре – 3% от числа законченных случаев лечения; при оказании амбулаторно-поликлинической помощи – 0,5% от числа законченных случаев лечения по результатам медико-экономического контроля. Проведение ЭКМП проводится методом случайной выборки и по тематически однородной совокупности случаев. Плановая ЭКМП проводится в каждой медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по обязательному медицинскому страхованию (ОМС), не реже одного раза в течение календарного года в сроки, определенные планом проверок.

Приказом ФОМС от 21 июля 2015 года N 130 внесены изменения в Порядок организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, утвержденный приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 1 декабря 2010 года N 230.

Так, согласно Приказу ФОМС от 21 июля 2015 года № 130, в предмет проверок включено соблюдение клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи. Так, экспертиза качества медицинской помощи должна проводиться также путем проверки соответствия предоставленной застрахованному лицу медицинской помощи клиническим рекомендациям (протоколам лечения) по вопросам оказания медицинской помощи. Установлена возможность продления сроков проведения ЭКМП. В случае необходимости получения результатов патологоанатомического вскрытия при летальном случае, результатов исследования Роспотребнадзора при внутрибольничном инфицировании и иных случаях в соответствии с законодательством Российской Федерации и нормативными правовыми актами федеральных органов исполнительной власти, срок проведения ЭКМП продлевается. Организационные экспертные мероприятия (например, запрос материалов, необходимых для проведения экспертизы качества медицинской помощи и их анализ, переговоры с экспертом качества необходимой специальности) осуществляются в течение месяца после предоставления реестров счетов и счетов на оплату медицинской помощи за оказанную медицинскую помощь застрахованным лицам.

При выявлении страховой медицинской организацией (по результатам жалобы, по результатам внутреннего контроля, по запросам органов прокуратуры Российской Федерации, Росздравнадзора, иных государственных органов и организаций, юридических лиц и индивидуальных предпринимателей) случаев летальных исходов, внутрибольнич-

ного инфицирования и осложнений заболеваний, первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста и детей целевая экспертиза качества медицинской помощи проводится независимо от времени, прошедшего с момента оказания медицинской помощи.

Установлен перечень дефектов медицинской помощи и нарушений при оказании медицинской помощи.

Внесены изменения в формы документов, в частности в Акты целевой и плановой экспертизы качества медицинской помощи. Внесены изменения в перечень оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи) [2].

ЭКМП проводится экспертом качества медицинской помощи (КМП) (далее экспертом), включенным в территориальный реестр экспертов КМП. Экспертом КМП является врач-специалист, имеющий высшее образование, свидетельство об аккредитации специалиста или сертификат специалиста, стаж работы по соответствующей врачебной специальности не менее 10 лет и прошедший подготовку по вопросам экспертной деятельности в сфере обязательного медицинского страхования [1].

Федеральный фонд, территориальный фонд, страховая медицинская организация для организации и проведения ЭКМП поручают проведение указанной экспертизы эксперту из числа экспертов качества медицинской помощи, включенных в территориальные реестры экспертов качества медицинской помощи. Территориальный реестр экспертов КМП содержит сведения об экспертах качества медицинской помощи [3].

Все эксперты, включенные в Реестр экспертов качества медицинской помощи ТФОМС, по закону равны в своём статусе в любом регионе РФ. Учитывая требования, предъявляемые к врачу-специалисту для включения в реестры экспертов качества, эксперты являются авторитетными представителями «медицинской среды», специалистами высокого уровня. Экспертиза качества медицинской помощи проводится путем проверки соответствия предоставленной застрахованному лицу медицинской помощи договору на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, порядкам оказания медицинской помощи и стандартам медицинской помощи, клиническим рекомендациям (протоколам лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, сложившейся клинической практике.

Выводы каждого эксперта являются научно обоснованными ответами на вопросы, входящие в компетенцию данного вида экспертизы, сформулированные на основе объективных данных, установленных в процессе экспертизы, экспертного анализа материалов дела и положений медицинской науки [3].

В территориальный реестр экспертов качества медицинской помощи Республики Крым по состо-

янию на 01.09.2016 г. включено 112 врачей-специалистов. На сегодняшний день среди специалистов, проводящих экспертизу качества медицинской помощи, 24 кандидата медицинских наук, 3 доктора медицинских наук, 69 врачей клинической практики, имеющих высшую квалификационную категорию.

Для оценки процесса оказания медицинской помощи его необходимо рассматривать как совокупность следующих этапов:

- сбор информации о пациенте;
- постановка диагноза;
- лечение пациента;
- преемственность.

Замечания эксперта регистрируются в экспертном заключении (протоколе оценки КМП) по каждому этапу в отдельности с обоснованием негативных следствий выявленных дефектов (ошибок) и/или нарушений (далее – дефектов), которые позволяют описать негативное влияние дефектов на состояние основных компонентов качества медицинской помощи; причинно-следственных связей между выявленными нарушениями и негативными следствиями.

Для обоснования выявленных дефектов применяются следующие виды негативных следствий:

- следствия для социальных ресурсов;
- следствия для состояния пациента;
- следствия для процесса оказания помощи;
- следствия для ресурсов здравоохранения;
- следствия для оценки процесса оказания помощи;
- следствия для управления здравоохранением (оценки в потребностях ресурсов).

При проведении экспертизы КМП необходимо оценивать действия врача на отдельных этапах процесса оказания медицинской помощи в логической связи оцениваемого этапа с последующими этапами и обоснование экспертного мнения проводить с указанием реальных и/или вероятных следствий дефектов: на этапе сбора информации о пациенте, на этапе постановки диагноза, на этапе лечения пациента, на этапе преемственности. При описании выявленных нарушений в экспертном заключении используются коды дефектов Перечня оснований для отказа в оплате медицинской помощи (Приложение 8 в редакции Приказа ФФОМС от 21.07.2015 г. №130) [4], Приложения 46а Тарифного соглашения в системе обязательного медицинского страхования Республики Крым 2016 года (25.12.16 г.) [5].

В медицинских организациях (МО) Республики Крым с 2015 года проводятся различные виды ЭКМП. В данной статье представляются результаты Плановой экспертизы качества оказания медицинской помощи пациентам в случаях с летальным исходом. Экспертизе подлежали истории болезни из следующих медицинских организаций: ГБУЗ РК

«Сакская РБ», «Ялтинская ГБ», «Бахчисарайская ЦРБ», «Евпаторийская ГБ», «Керченская больница №3», «Симферопольская ГКБ № 7». Из них случаи: с диагнозом пневмония – 43%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 24%, интерстициальные заболевания легких – 4%, рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 3%, бронхоэктатическая болезнь легких (БЭБ) – 2%, онкопатология – 7%, кардиологическая патология (по заключительному клиническому диагнозу) – 17%.

Выявлены следующие (по частоте встречаемости) дефекты оказания медицинской помощи (коды дефектов):

- невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и/или лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и/или клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, приведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск возникновения нового заболевания (за исключением случаев отказа застрахованного лица от лечения, оформленного в установленном порядке (код 3.2.3.) в 51% случаев;
- дефекты оформления первичной медицинской документации, препятствующие проведению экспертизы качества оказания медицинской помощи (невозможность оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер и условия предоставления медицинской помощи) (код 4.2) в 25% случаев;
- нарушение по вине МО преемственности в лечении, в том числе несвоевременный перевод пациента в МО более высокого уровня, несвоевременная госпитализация из приемного отделения или из пульмонологического/терапевтического отделения в отделение интенсивной терапии и реанимации (код 3.6) в 22% случаев;
- наличие признаков фальсификации в истории болезни (код 4.4) в 16% случаев;
- необоснованное назначение лекарственной терапии; одновременное назначение лекарственных средств – синонимов, аналогов или антагонистов по фармакологическому действию и т.п., связанное с риском для здоровья пациента и/или приводящее к удорожанию лечения (код 3.12) – 14,5% случаев;
- невыполнение по вине МО обязательного патологоанатомического вскрытия в соответствии с действующим законодательством (код 3.13) в 13% случаев;
- непрофильная госпитализация, кроме случаев госпитализации по неотложным показаниям (код 3.8) в 11% случаев;
- наличие расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов 2 и 3 категории (код

3.14) в 10% случаев;

- отсутствие в первичной документации информированного добровольного согласия застрахованного лица на медицинское вмешательство или отказа от медицинского вмешательства и (или) письменного согласия на лечение (код 4.3) в 5% случаев;
- повторное обоснованное обращение по поводу одного и того же заболевания в течение 90 дней (код 3.5) в 3% случаев;

При анализе полученных результатов выявлено, что самым часто встречаемым дефектом оказания МП пациентам в случаях с летальным исходом, является нарушение стандартов медицинской помощи и/или клинических рекомендаций (протоколов лечения). Т.е. фактически осуществленные мероприятия, без соблюдения рекомендаций по лечению, прежде всего, пневмонии, в т.ч. и тяжелой, не достигли результатов по выздоровлению пациента.

Кроме того, проводились плановые ЭКМП пациентам пульмонологического профиля, получающих стационарное лечение и выписанных из стационара. Экспертизе подлежали истории болезни из МО: ГБУЗ РК «Черноморская ЦРБ», «Керченская больница №3», «Симферопольская ГКБ №7». Из них случаи: пневмония – 58,5%, бронхиальная астма – 18%, ХОБЛ – 15%, интерстициальные заболевания легких – 2%, рецидивирующая ТЭЛА – 1,5%, онкопатология – 1%, другая патология (по заключительному клиническому диагнозу) – 3%.

Выявлены следующие (по частоте встречаемости) дефекты оказания медицинской помощи (коды дефектов):

- невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, не повлиявшие на состояние здоровья застрахованного лица (код 3.2.1.) в 45% случаев;
- дефекты оформления первичной медицинской документации, препятствующие проведению экспертизы качества оказания медицинской помощи (невозможность оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер и условия предоставления медицинской помощи) (код 4.2) в 31% случаев;
- необоснованное назначение лекарственной терапии; одновременное назначение лекарственных средств – синонимов, аналогов или антагонистов по фармакологическому действию и т.п., связанное с риском для здоровья пациента и/или приводящее к удорожанию лечения (код 3.12) в 27% случаев;
- наличие признаков фальсификации в истории болезни (код 4.4) – 10% случаев;

• преждевременное с клинической точки зрения прекращение проведения лечебных мероприятий при отсутствии клинического эффекта (кроме оформленных в установленном порядке случаев отказа от лечения) (код 3.4) – 6% случаев;

• госпитализация застрахованного лица без медицинских показаний (необоснованная госпитализация), медицинская помощь которому могла быть предоставлена в установленном объеме в амбулаторно-поликлинических условиях, в условиях дневного стационара (код 3.7) – 5% случаев;

• выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения, не регламентированных порядками оказания МП, стандартами МП и/или клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания МП мероприятий, приведших к удлинению сроков лечения, удорожанию стоимости лечения при отсутствии отрицательных последствий для состояния здоровья застрахованного лица (код 3.3.1) – 4% случаев;

• отсутствие в первичной документации информированного добровольного согласия застрахованного лица на медицинское вмешательство или отказа от медицинского вмешательства и (или) письменного согласия на лечение (код 4.3) – 2% случаев;

• нарушение условий оказания МП, в т.ч. сроков ожидания МП, предоставляемой в плановом порядке (код 1.1.3) – 2% случаев;

• невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и/или лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и/или клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, приведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск возникновения нового заболевания (за исключением случаев отказа застрахованного лица от лечения, оформленного в установленном порядке (код 3.2.3.) – 2% случаев;

• невыполнение, несвоевременное или ненадлежащее выполнение необходимых пациенту диагностических и/или лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и/или клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, приведших к удлинению сроков лечения сверх установленных (за исключением случаев отказа застрахованного лица от медицинского вмешательства и (или) отсутствия письменного согласия на лечение, в установленных законодательством РФ случаях (код 3.2.2.) – 1% случаев;

• выполнение непоказанных, неоправданных с клинической точки зрения, не регламентированных порядками оказания МП, стандартами МП и/или клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания МП мероприятий, при-

ведших к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшее риск возникновения нового заболевания (за исключением случаев отказа застрахованного лица от лечения, оформленного в установленном порядке (код 3.3.2.) – 1% случаев;

- нарушение по вине МО преемственности в лечении, в том числе несвоевременный перевод пациента в МО более высокого уровня, несвоевременная госпитализация из приемного отделения или из пульмонологического/терапевтического отделения в отделение интенсивной терапии и реанимации (код 3.6) – 1% случаев;

- непрофильная госпитализация, кроме случаев госпитализации по неотложным показаниям (код 3.8) – 1% случаев.

Анализируя полученные результаты плановых ЭКМП пациентам пульмонологического профиля, получающих стационарное лечение и выписанных из стационара, отмечается, что самыми часто встречаемыми дефектами оказания МП являются нарушения и невыполнение стандартов медицинской помощи и/или клинических рекомендаций (протоколов лечения) и дефекты оформления первичной медицинской документации. Полученные данные характеризуют оказание МП в вышеуказанных МО как некачественное. Проводя экспертизу, страховые медицинские организации выступают не в роли контролеров, а являются помощниками, которые позволяют своевременно выявить нарушения, принять оперативные меры, оценить степень ответственности медицинского персонала и способствовать повышению качества оказания медицинской помощи.

В связи с вышеизложенным, очевидны основные пути решения для повышения качества МП: оптимальная (эффективная) организация и управление здравоохранением, персональная ответственность каждого медицинского работника и организатора здравоохранения – «управленца» в каждой медицинской организации, а также предъявление высоких требований к квалификации и профессионализму каждого медицинского работника, оказывающего МП пациентам.

Литература

1. Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 года N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. <http://www.zdrav.ru/news/100116/>
3. Федеральный закон РФ от 29 ноября 2010 года N 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (в ред. Федеральных законов от 14.12.2015 «N 374-ФЗ», от 30.12.2015 «N 432-ФЗ»)
4. Приказ ФОМС от 21.07.2015 № 130 «О внесении изменений в Порядок организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию...»
5. Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Республики Крым 2016 года.

Обзор XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания

Е.А. Костюкова¹, Н.В. Жукова¹, М.А. Захарова², О.Н. Крючкова¹, Е.А. Ицкова¹

Overview of the XXVI National Congress on respiratory diseases

Е.А. Kostyukova, N.V. Zhukova, M.A. Zakharova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

¹Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь. ²ГБУЗ РК «Симферопольская городская больница №7», Симферополь

Ключевые слова: болезни органов дыхания, конгресс, бронхиальная астма, ХОБЛ, бодиплетизмография

Резюме

Обзор XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова, М.А. Захарова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова

В статье нашла отражение обширная программа Конгресса, которая включала в себя все аспекты респираторной медицины: инфекции дыхательных путей и туберкулез, бронхообструктивные заболевания, интерстициальные болезни легких, генетически детерминированные заболевания, эпидемиологию и качество жизни при заболеваниях легких. Также освещались проблемы функциональной и лучевой диагностики, коморбидности при ХОБЛ и бронхиальной астмы, легочной гипертензии, педиатрии. Активно обсуждались клинические рекомендации, подготовленные экспертами Российского Респираторного Общества по бронхиальной астме, идиопатическому легочному фиброзу, саркоидозу.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, конгресс, бронхиальная астма, ХОБЛ, бодиплетизмография

Abstract

Overview of the XXVI National Congress on respiratory diseases

Е.А. Kostyukova, N.V. Zhukova, M.A. Zakharova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova

The article reflected the extensive program of the Congress, which included all aspects of respiratory medicine: respiratory infections and tuberculosis, obstructive disease, interstitial lung disease, genetically

Костюкова Елена Андреевна, 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

Жукова Наталья Валериевна, 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) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Захарова Марина Александровна, ГБУЗ РК СГКБ № 7 г. Симферополь ул. 60 лет Октября, 30 Отделение пульмонологии, врач-пульмонолог, кандидат медицинских наук, заведующая отделением E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Крючкова Ольга Николаевна, 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) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, 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) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

determined diseases, the epidemiology and quality of life for lung diseases. Also highlighted the problems of functional and ray diagnostics, comorbidity with COPD and bronchial asthma, pulmonary hypertension, Pediatrics. Actively discussed clinical guidelines, prepared by experts of the Russian Respiratory Society asthma, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis.

Keywords: respiratory diseases, congress, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bodipletizmography

21 октября 2016 г. завершил свою работу XXVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. В очередной раз конгресс подтвердил свой статус одного из наиболее важных и масштабных научных событий в области пульмонологии. Ежегодный форум Российского респираторного общества стал весомым вкладом в медицинскую жизнь не только нашей страны, но и международного сообщества. В этом году конгресс собрал более 2000 делегатов различных специальностей. Все они могли обновить свои знания в области респираторной медицины, а также узнать о новейших клинических, фармакологических, технических и информационно-образовательных технологиях. В рамках конгресса была организована выставка современного медицинского оборудования, новых информационных технологий и изделий медицинского назначения. Она позволила многотысячной аудитории ознакомиться с новейшими разработками отечественных и зарубежных производителей. В этом году существенно расширены форматы круглых столов и симпозиумов с участием экспертов, а также привлечено большее количество ученых для выступлений по темам своих научных работ. Огромный интерес вызвали он-лайн трансляции и видеопрезентации лучших мастер-классов и симпозиумов, с которыми могли ознакомиться врачи, не имевшие возможности непосредственно принимать участие в работе Конгресса.

Тепло поздравила участников с началом работы Конгресса его Президент профессор Г.Л. Игнатова (Челябинск). Во вступительном слове главный терапевт и пульмонолог Министерства здравоохранения РФ, директор НИИ пульмонологии ФМБА России академик РАН А.Г. Чучалин отметил существенный прогресс в области респираторной медицины, выделив несколько знаковых событий:

1. В России выполнены уже 45 операций по пересадке легких, последняя – мужчине с тяжелым легочным фиброзом.

2. На фармацевтический рынок поступает лекарственный препарат нового класса потенциаторов (Ивакафтор), продемонстрировавший очень высокую эффективность при лечении муковисцидоза легких.

3. В г. Сарове разработан электрохимический генератор оксида азота – не имеющий аналогов отечественный аппарат, способный синтезировать этот газ в количествах достаточных для широкого применения в пульмонологии и кардиологии.

Традиционно, в первый день работы Конгресса

в рамках непрерывного образования состоялось 12 школ для практических врачей. Так, школа «Трудная астма: лечим без ошибок» под руководством проф. Фассахова Р. С. (г. Казань) освещала современные подходы к диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы (БА) и включала разбор клинических случаев больных с трудной БА (с участием аудитории), рассматривала ошибки в диагностике и лечении БА, сопутствующие заболевания, ухудшающие течение БА, а также были представлены основные терапевтические подходы при ведении больных с трудной астмой.

В школе «Вакцинация для врачей первичного звена» под руководством проф. Демко И. В. (г. Красноярск), проф. Игнатовой Г. Л. (г. Челябинск) слушатели были ознакомлены с показаниями и противопоказаниями к вакцинации от пневмококковой инфекции, определили группы риска и схемы вакцинации; был представлен трехлетний опыт вакцинации, и освещены проблемы вакцинации детского возраста.

Целью школы «Научно-образовательный проект «Респираторная медицина в педиатрии»» (руководитель: проф. Геппе Н. А., (г. Москва), проф. Кондюрина Е. Г. (г. Новосибирск)) было представление проекта непрерывного профессионального образования врачей для системного формирования профессиональных компетенций и стимулов, определяющих мотивацию врачей к развитию квалификаций в области респираторной медицины в педиатрии. Проф. Айсанов З. Р. (г. Москва), проф. Перельман Ю. М. (г. Благовещенск), проф. Каменева М. Ю. (г. Санкт-Петербург) руководили школой «Практические аспекты применения функциональных тестов в пульмонологии» для повышения осведомленности и подготовки врачей в вопросах функциональных методов исследования респираторной системы и рассматривались такие вопросы, как критерии оценки легочных функциональных тестов: должные величины и определение границ нормы; бодиплетизмография в клинической практике; бронхопровокационные тесты в диагностике гиперреактивности дыхательных путей; функциональная диагностика интерстициальных заболеваний органов дыхания; функциональная диагностика легочной гипертензии; функциональные методы в дифференциальной диагностике одышки. Хирургическая секция была посвящена памяти великого ученого, основоположника мировой трансплантологии проф. Демихова В. П., где большое внимание уделялось междисциплинарному взаимодействию

в решении проблем респираторной медицины и обсуждались проблемы взаимодействия терапевтов, пульмонологов, фтизиатров и торакальных хирургов в решении актуальных вопросов эмфиземы легких, легочных нагноений и плеврального выпота.

Во время симпозиума «Рациональная антибиотикотерапия. Взгляд и комментарии экспертов» ведущие эксперты М.Д. Бакрадзе, д.м.н. профессор заведующая отделением диагностики и восстановительного лечения НЦЗД МЗ РФ, А.В. Горелов, д.м.н., профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, Н.Б. Лазарева, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова и профессор А.И. Синопальников, заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ обсудили актуальные вопросы рациональной антибиотикотерапии и современные аспекты антимикробной терапии, рассмотрели влияние возбудителя на течение заболевания. Профессор Лазарева так прокомментировала ситуацию: «На сегодняшний день развитие молекулярно-генетических технологий показывает, что мы не все знаем о взаимодействии патогенов, об их роли и влиянии на заболеваемость, а ранний постулат Коха «одна болезнь – один возбудитель», подвергается сегодня сомнению». Профессор Бакрадзе подчеркнула: «Рациональная антибиотикотерапия – это очень важный вопрос ежедневной клинической практики, потому что сегодня многие препараты оказываются неэффективными из-за роста резистентных штаммов, а причина этого кроется, зачастую, в ошибках выбора антимикробных препаратов, например, выборе препаратов с низкой природной активностью».

Профессор А.И. Синопальников отметил, что во всем мире антибиотики применяются в различных областях медицины. Их выбор огромен. Международный союз за разумное использование антибиотиков (Alliance for the Prudent Use of Antibiotic – APUA) зарегистрировал на мировом рынке более 600 торговых названий. В России используется около 200 (без учета генерических наименований). Тем не менее разработки новых антибиотиков продолжают. Правда, в последнее десятилетие фармацевтическая индустрия зарегистрировала и вывела на рынок лишь единицы. Одна из актуальных проблем, связанных с антибактериальной терапией в России, – распространенная практика необоснованно частого применения антибиотиков. По данным многих исследований, эти препараты получают до 75% больных с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), хотя вирусная природа ОРЗ составляет 85–95%. Антимикробные препараты нередко назначаются без соответствующих показаний, применяются нерационально (без учета спектра наиболее значимых возбудителей и данных антибиотикорезистентности, фармакокинетики, профиля безопасности). Кроме того, необоснованно часто амбулаторным пациентам антибиотики назначают парентерально, что затрудняет соблюдение режима

введения лекарств и снижает приверженность больных к лечению. Как показали результаты фармакоэпидемиологических исследований, еще одна проблема – распространенная практика самолечения, приобретение антибактериальных средств в аптечной сети без предварительной консультации врача. Появление новых препаратов, новой информации о клинко-фармакологических характеристиках ранее известных лекарственных средств, динамика резистентности основных микроорганизмов к антибактериальным препаратам диктуют необходимость изменения подходов к лечению инфекционных заболеваний. Существует два подхода к лечению – этиотропный и эмпирический. И в амбулаторной сети, и в условиях стационара клиницист, как правило, использует эмпирический подход. Российские рекомендации по антибактериальной терапии, отражающие современные международные тенденции и стандарты лечения, основаны на доказательных данных, полученных в результате метаанализа многоцентровых клинических исследований. В них определены приоритетные препараты (препараты выбора), которые должны назначаться в первую очередь, и альтернативные, к применению которых следует прибегать в случае неэффективности или плохой переносимости препарата выбора или невозможности его назначения. Выбор антибактериальной терапии основывается, прежде всего, на верификации диагноза. Важно также знать спектр наиболее часто выявляемых возбудителей при данной патологии, обладать информацией о наличии у пациента фоновых заболеваний, располагать сведениями о предшествовавшей настоящему лечению антибактериальной терапии, а также о свойствах самих фармацевтических средств (эффективности, безопасности, что особенно необходимо в педиатрической практике, возможности соблюдения режима введения или приема препарата). Клиницист, нацеленный, в первую очередь, на эффективность лечения, всегда должен рассчитывать на высокую приверженность к лечению самого пациента. Во всем мире антибиотики применяются в различных областях медицины. Их выбор огромен. Международный союз за разумное использование антибиотиков (Alliance for the Prudent Use of Antibiotic – APUA) зарегистрировал на мировом рынке более 600 торговых названий. В России используется около 200 (без учета генерических наименований). Тем не менее разработки новых антибиотиков продолжают. Правда, в последнее десятилетие фармацевтическая индустрия зарегистрировала и вывела на рынок лишь единицы. Одна из актуальных проблем, связанных с антибактериальной терапией в России, – распространенная практика необоснованно частого применения антибиотиков. По данным многих исследований, эти препараты получают до 75% больных с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), хотя вирусная природа ОРЗ составляет 85–95%. Антимикробные препараты нередко назначаются без соответствующих показаний, при-

меняются нерационально (без учета спектра наиболее значимых возбудителей и данных антибиотикорезистентности, фармакокинетики, профиля безопасности). Кроме того, необоснованно часто амбулаторным пациентам антибиотики назначают парентерально, что затрудняет соблюдение режима введения лекарств и снижает приверженность больных лечению. Как показали результаты фармакоэпидемиологических исследований, еще одна проблема – распространенная практика самолечения, приобретение антибактериальных средств в аптечной сети без предварительной консультации врача. Также профессор Синопальников А.И. объявил, что скоро появится новая карта антибиотикорезистентности России, с которой можно ознако-



Рис. 1. Фото с конгресса

миться на сайте www.antibiotic.ru.

Большой интерес вызвал симпозиум «Идиопатический легочный фиброз. Дифференциальный диагноз», проходивший под руководством профессора Авдеева Сергея Николаевича – заместителя директора НИИ Пульмонологии РАН и профессора Шмелева Е.И. (отдел дифференциальной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТТ», Москва). Рассматривался ключевой вопрос современной пульмонологии: проблема диффузных интерстициальных заболеваний легких. Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) — гетерогенная группа болезней, объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Наибольшие разночтения по терминологии и классификации в этой группе заболеваний

относились преимущественно к идиопатическому фиброзирующему альвеолиту (ИФА). В соответствии с принятым соглашением Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по ИФА, ИФА впредь следует называть заболеванием с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии. Десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИБЛ, неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена-Рича), идиопатический бронхиолит с организующейся пневмонией в настоящее время не относятся к ИФА и должны рассматриваться как отдельные нозологические формы. Главная общая черта этих болезней – альвеолит, причем в большинстве случаев иммунной природы. Основные отличительные признаки – степень и уровень вовлечения в патологический процесс основных структур легкого, а также выраженность и характер прогрессирования дыхательной недостаточности. Так, при саркоидозе, экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА), альвеолярном протеинозе поражаются в первую очередь строма легкого и дольковые структуры. При туберкулезе легких и пневмокониозах – дольковые структуры; при ИФА и ревматических болезнях – внутридольковые структуры. Были приведены клинические примеры больных с различными интерстициальными заболеваниями, все они были проиллюстрированы наглядными протоколами КТ-исследований.

На симпозиуме «Как улучшить результаты терапии бронхиальной астмы и других воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей» свои доклады представили Оксана Михайловна Курбачева, д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Наталья Михайловна Ненашева, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО, и Надежда Георгиевна Бердникова к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им Сеченова. В рамках симпозиума были обсуждены стандарты терапии бронхиальной астмы и последние тенденции изменения объема терапии для контроля БА, особое внимание было уделено основным причинам недостаточного контроля астмы и предложены варианты их устранения, сделан акцент на трудных для лечения фенотипов БА и дополнительных возможностях патогенетической терапии. Гиперреактивность бронхов является важным компонентом бронхиальной астмы, лежащим в основе нестабильности состояния дыхательных путей, проявляющимся повышением бронхоконстрикторного ответа на широкий спектр экзогенных и эндогенных стимулов. В лабораторных условиях гиперреактивность определяется с использованием провокационных тестов (фармакологических, пробы с физической нагрузкой, холодным воздухом и др.).

Наиболее чувствительными тестами на гипер-



Рис. 2. Мастер-класс по углубленной диагностике респираторных нарушений при ХОБЛ

реактивность бронхов считаются фармакологические — с использованием гистамина, метахолина, ацетилхолина. Большое внимание уделялось биологической терапии тяжелой БА. Биологические препараты – диагностические, профилактические или лечебные препараты, полученные из живых организмов или их продуктов, например, сыворотки, вакцины, антигены, антитоксины, антитела. Биологическая терапия – лечение с помощью биологических препаратов. Биологическая терапия с помощью моноклональных антител, направленных против основных цитокинов участвующих в формировании Th-2 обусловленного эндотипа БА является новым направлением в лечении тяжелой, резистентной к традиционной терапии БА. Три препарата моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб и реслизумаб) уже одобрены для клинического применения при тяжелой БА (в нашей стране пока только омализумаб). Биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании не только клинических, но и биологических маркеров для того, чтобы получить оптимальный эффект и избежать неоправданных затрат, ибо применение биологических препаратов является дорогостоящим лечением. Также были доложены перспективы использования бенрализумаба и лебрикизумаба. Напомнили докладчики и о том, что эозинофилы в периферической крови и мокроте являются важной диагностической характеристикой бронхиальной астмы. Их общее число отражает активность заболевания и может быть полезно при коррекции дозы кортикостероидов, а также для раннего выявления обострений. Модератор симпозиума профессор Александр Викторович Емельянов (Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург) высказал уверенность, что обсуждение проблемы с разных сторон поможет практическим врачам в работе с их пациентами с БА. «Многообразие форм выпуска и возможности комбинаций лекарственных препаратов позволит оптимизировать терапию у каждого пациента», – подвел итог Александр Викторович.

Новая концепция была представлена на симпо-

зиуме «Пульмонологические аспекты дисплазии соединительной ткани»: бронхолегочный синдром при дисплазии соединительной ткани представляет собой совокупность клинических и параклинических симптомов, отражающих особенности строения и функции органов дыхания при комплексном воздействии проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) со стороны различных органов и систем, который проходил под руководством профессора кафедры медицинской генетики СЗГМУ им. И.И. Мечникова Кадуриной Тамары Ивановны. Доцентом кафедры внутренних болезней и семейной медицины Омского государственного медицинского университета Вершининой Марией Вячеславовной был представлен многолетний опыт диспансерного наблюдения за семьями больных с различными вариантами наследственных заболеваний соединительной ткани и ДСТ, анализ литературных данных позволил сформулировать основные принципы лечения этих пациентов:

1. Немедикаментозная терапия (адекватный режим, диета, лечебная физкультура, массаж, физио- и электролечение, психотерапия, санаторно-курортное лечение, ортопедическая коррекция, профессиональная ориентация).

2. Диетотерапия (использование продуктов питания, обогащенных белком, витаминами и микроэлементами).

3. Медикаментозная симптоматическая терапия (лечение болевого синдрома, улучшение венозного кровотока, прием бета-блокаторов, адаптогенов, седативных препаратов, гепатопротекторов, хирургическое лечение и др.).

4. Патогенетическая терапия (стимуляция коллагенообразования, коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов, стабилизация минерального и витаминного обмена, улучшение биоэнергетического состояния организма). Обязательным этапом ведения больных ДСТ после всестороннего обследования и установления диагноза является грамотная беседа врача с пациентом перед началом реабилитационной терапии. Необходимо добиться доверия как самого больного, так и

его родителей, в плане возможности достоверного улучшения качества жизни и восстановления утраченных адаптационных навыков. Опыт показывает, что врач не должен жалеть времени на эту первую, чрезвычайно важную беседу, от которой во многом зависит эффективность реабилитационных мероприятий. Важно грамотно и в доступной форме разъяснить больному подростку и его родителям: что такое дисплазия соединительной ткани; какова роль генетических и средовых факторов в ее происхождении; к каким изменениям в организме она может привести; какого образа жизни следует придерживаться; как быстро наступает эффект от проводимой терапии и как длительно она должна проводиться; как часто следует осуществлять инструментальные исследования; каковы возможности хирургической и терапевтической коррекции; в чем опасность занятий профессиональным спортом и танцами; каковы ограничения в профессиональной деятельности.

Наиболее ярким и значимым событием стал Симпозиум и мастер-класс по углубленной диагностике респираторных нарушений при ХОБЛ: Бодиплетизмография, проведенный 19 октября на сцене главного Конференц-зала ведущими специалистами ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: Айсановым Заурбеком Рамазановичем – заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований, профессор, д.м.н., Черняком Александром Владимировичем – заведующий лабораторией функциональной диагностики болезней органов дыхания, к.м.н. (рис. 2). Впервые в Европе подобное исследование было продемонстрировано на большой сцене рамках такого масштабного научного события в области пульмонологии.

Профессор Новосибирского Государственного медицинского университета Шпагина Любовь Анатольевна в докладе «Иммунобиологическая терапия профессиональных заболеваний бронхолегочной системы» подробно осветила вопросы современного понимания эндотипов и фенотипов профессиональной бронхиальной астмы. Также были приведены данные клинических исследований по использованию таргетной терапии при профессиональных интерстициальных заболеваниях легких. Нинтеданиб – современный ингибитор тирозинкиназ, тройной ингибитор ангиопокиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторы фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3), через которые реализуется активность киназы. Считается, что на молекулярном уровне нинтеданиб ингибирует сигнальные каскады FGFR и PDGFR, играющие роль в пролиферации и миграции легочных фибробластов, путем взаимодействия с АТФ-зоной связывания внутриклеточного домена рецептора, таким образом, вмешиваясь в процессы перекрестной активации путем аутофосфорилирования гомодимеров рецепторов. Кроме того, полагают, что противовоспалительная

активность нинтеданиба ограничивает фиброзную стимуляцию путем снижения фиброзных медиаторов, таких как интерлейкины (ИЛ-1 β и ИЛ-6). В исследованиях было показано, что нинтеданиб обладает высокой антифиброзной и противовоспалительной активностью. Новые данные исследования III фазы «INPULSIS®», представленные на конгрессе Американского торакального общества 2016 г. Они еще раз подтвердили и подкрепили результаты, свидетельствующие о замедлении прогрессирования идиопатического легочного фиброза (ИФЛ) при применении препарата нинтеданиб (Варгатеф®).

Прошли секции торакальных хирургов, педиатрической пульмонологии, фундаментальной медицины. Одной из обсуждаемых тем Конгресса была профилактика заболеваний легких, в первую очередь, борьба с курением и вакцинация от респираторных инфекций.

Особое место занял новый формат «Респираторная сцена», на которой молодые и зрелые врачи смогли в своих кратких сообщениях представить итоги собственных исследований и наблюдений, обменяться мнениями, посоветоваться с экспертами. В последний день работы конгресса была проведена сессия молодых ученых, состоявшая из 11 устных сообщений молодых специалистов разных регионов РФ. По итогам работы аккредитованных в системе НМО мероприятий было выдано около 3000 свидетельств обучения на Конгрессе. Издан сборник трудов Конгресса, в котором представлено 327 научно-исследовательских публикаций.

Литература

Программа XXVI национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 2016 г.

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго 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: 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