

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

ноябрь-декабрь
2016

№ 30

ЮБИЛЕЙНЫЙ НОМЕР!

20

лет
с Вами

МЕДСИ

СЕТЬ КЛИНИК

Высокие технологии
медицинской помощи



Клиника МЕДСИ на Пятницком шоссе

+ ПОЛИКЛИНИКА

Многопрофильное
лечебно-профилактическое
учреждение, оказывающее
полный спектр услуг по диагностике,
лечению и реабилитации



Современная диагностика



Собственная лаборатория
(анализы в любое время)



Консультации врачей
стационара



Без выходных и очередей

Мультидисциплинарный подход

Хирургическое и медикаментозное лечение
заболеваний с вовлечением всех необходимых
специалистов (мультидисциплинарный подход)

Симультанные операции

Симультанные операции: одновременное
хирургическое вмешательство на двух
и более органах

Fast-track-хирургия

Методика Fast-track-хирургии, или хирургии
«быстрого пути»: подготовка к операции за 1 день,
индивидуальный подбор анестезии,
минимальная инвазивность операции

Узнай больше

Круглосуточная
служба поддержки
и неотложной помощи

(495) 7 800 500

www.meds.ru



Бесплатный трансфер от метро
«Пятницкое шоссе»



Московская обл., Красногорский район,
пос. Отрадное, Пятницкое шоссе 6-ой км



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Реклама. АО «Группа компаний «Медси». Лицензия № ЛО-77-01-011873 от 01.03.2016

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Вестник МЕДСИ

ноябрь-декабрь
2016
№ 30

И. В. Маев

*научный редактор выпуска, доктор медицинских наук, академик РАН,
профессор*

А. В. Молочков

главный редактор, доктор медицинских наук, профессор

П. О. Богомолов

заместитель главного редактора, кандидат медицинских наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И. С. Абрамов

*доктор медицинских наук,
профессор*

В. С. Аракелян

*доктор медицинских наук,
профессор*

С. Л. Архипов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. О. Буеверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. Ю. Васильев

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

А. О. Верганский

*доктор медицинских наук,
профессор*

Э. А. Галлямов

*доктор медицинских наук,
профессор*

Е. З. Голухова

*доктор медицинских наук, член-
корреспондент РАН, профессор*

Ю. Э. Доброхотова

*доктор медицинских наук,
профессор*

Т. В. Клыпа

кандидат медицинских наук

Д. А. Куликов

кандидат медицинских наук

П. Лампертико (P. Lampertico)

*профессор Миланского
университета (Италия)*

Н. И. Неверов

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. Г. Никитин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. М. Соловьева

*доктор медицинских наук,
профессор*

Ш. Урбан (S. Urban)

*профессор клиники при
Гейдельбергском университете
(Германия)*

А. И. Черепанин

*доктор медицинских наук,
профессор*

А. В. Чжао

*доктор медицинских наук,
профессор*

И. В. Маев

*доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор*





Дорогие коллеги!

Предлагаемый читателям выпуск журнала наполнен в основном статьями, авторство которых принадлежит сотрудникам МЕДСИ. За двадцать лет нам удалось сформировать уникальный коллектив специалистов высочайшего уровня, способных не только оказывать квалифицированную медицинскую помощь, но и вести активную работу в научной и образовательной сферах по всем направлениям современной медицины.

Статьи, опубликованные в этом выпуске, посвящены различным проблемам клинической медицины, и объединяет их не только принадлежность авторов к компании, но и высочайший научный уровень предоставленных материалов.

С гордостью представляя этот юбилейный выпуск, хочу поздравить всех авторов публикаций и извиниться перед десятками авторов работ, не вошедших в этот номер по причинам ограничения объема журнала.

А. В. МОЛОЧКОВ

главный редактор, доктор медицинских наук, профессор

СОДЕРЖАНИЕ

-
- 4.** Глюкокортикоиды в лечении ревматических заболеваний.
С. К. СОЛОВЬЕВ, Е. А. АСЕЕВА.
-
- 12.** Хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*: современные стандарты диагностики и новые возможности эндоскопии.
Е. Л. НИКОНОВ, Л. В. КУДРЯВЦЕВА, С. В. КАШИН.
-
- 30.** Новый подход к применению генно-инженерных биологических препаратов при системной красной волчанке.
С. К. СОЛОВЬЕВ, А. А. МЕСНЯНКИНА, Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, А. П. АЛЕКСАНКИН,
Е. А. АСЕЕВА, Е. Л. НАСОНОВ.
-
- 44.** Гибридная операция в лечении окклюзии левой общей сонной артерии (клиническое наблюдение).
Д. А. МАЙТЕСЯН, С. А. ПАПОЯН, А. А. ЩЕГОЛЕВ, И. С. АБРАМОВ.
-
- 48.** Сексуальная активность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
Д. И. ПАРХОНИН, И. Г. АКОПЯН.
-
- 58.** Мультидисциплинарный подход к комплексному лечению гангрены Фурнье.
А. И. ЧЕРЕПАНИН, О. Н. ШИРШОВ
-
- 68.** Эндоскопические и комбинированные доступы в лечении одонтогенного верхнечелюстного синусита.
Э. Ю. МАСЛОВ, Г. А. ПОЛЕВ.
-
- 76.** Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? Предварительные результаты исследования СМАРТ РАДАР.
П. О. БОГОМОЛОВ, А. О. БУЕВЕРОВ, О. В. УВАРОВА, М. В. МАЦИЕВИЧ.
-



АЭРТАЛ®

ацеклофенак



Ацеклофенак обладает лучшей
ЖКТ-переносимостью среди НПВП¹



Существенное снижение интенсивности боли²
и улучшение функциональной активности суставов³



Высокая **комплаентность** терапии (94%)⁴

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

1. Jordi Castellsague et al. Project Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146, p.1141. // 2. Martin-Mola E, Gijon-Banos J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1995; 15(3):111-6. // 3. G. Pasero, G. Ruju and coauthors. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study. Current therapeutic Research Vol. 55, NO. 7, July 1994. // 4. Lemmel EM et al. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin. 2002;18(3):146-53.



Дорогие друзья!

Этот год стал вдвойне знаменательным для компании МЕДСИ – мы отметили 20-летний юбилей крупнейшей федеральной частной сети лечебно-профилактических учреждений и 25 лет с момента зарождения негосударственной медицины в России.

На протяжении всего этого времени история МЕДСИ была неразрывно связана с основными этапами становления сектора частной медицины в нашей стране. За два десятилетия мы стали лидером коммерческой медицины в России и внесли весомый вклад в развитие стратегически значимых направлений здравоохранения, формирование принципиально нового подхода к обслуживанию пациентов в соответствии с лучшими мировыми стандартами, продвижение принципов ответственного отношения населения к своему здоровью.

В рамках задач государственной программы развития здравоохранения Российской Федерации МЕДСИ активно развивает на базе своих медицинских учреждений направление высокотехнологичной медицинской помощи, участвует в реализации программ частно-государственного партнерства, постоянно совершенствуя уровень и качество оказания помощи. В клиниках МЕДСИ внедряются новейшие медицинские технологии, проводится большая аналитическая и научно-исследовательская работа, мероприятия, направленные на популяризацию здорового образа жизни.

Мы верим в перспективы частной медицины в России, считаем, что каждый человек имеет право на качественную медицинскую помощь и лечение, и последовательно работаем над достижением поставленных целей, создавая уникальную для нашей страны интегрированную систему оказания медицинских услуг с учетом актуальных задач государства, бизнеса и общества.

Дорогие коллеги, поздравляю вас с наступающим новым, 2017 годом! Желаю успешной плодотворной работы, реализации самых смелых идей и проектов на благо отечественной медицины и здоровья каждого пациента!

В. П. ЕВТУШЕНКОВ,
председатель Совета директоров ПАО АФК «Система»



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

В канун Нового года, как всегда, хочется охарактеризовать год прошедший и заглянуть в год предстоящий. Думается, 2016 год принес немало позитивного: несмотря на кризис, достигнуты финансовые успехи, были введены в строй новые подразделения (КДЦ на Красной Пресне), росла и развивалась компания МЕДСИ в целом. В общую копилку внес свой вклад и каждый из нас, работающий в МЕДСИ.

Я с удовольствием отмечаю, что бренд компании становится все более узнаваемым. На проводимых нами хирургических конференциях и съездах не только межрегионального, но и всероссийского масштаба с международным участием приезжают заинтересованные коллеги, которые хотят перенять наш опыт, поделиться своим. За год удалось выпустить две монографии, обобщающие большой коллективный опыт, заинтересованно встреченные хирургической общественностью. Все чаще обращаются пациенты, которые узнают о нас от таких же больных, а не только по ТВ или из других масс-медиа. А это ведь наиболее объективная оценка уровня оказания помощи.

Надеюсь, что в новом году, прежде всего, благодаря командной работе, мы достигнем новых рубежей, ведь «планы должны быть амбициозны», как говорит В. В. Путин. Поздравляю всех работающих в МЕДСИ с Новым годом и желаю всего самого наилучшего вашим близким!

А. И. ЧЕРЕПАНИН,
профессор, главный специалист МЕДСИ по хирургии



Дорогие мои коллеги — замечательные друзья и единомышленники!

Завершается очередной год. Для нас это был самый обычный год — успехи, свершения, напряженный ежедневный труд и убежденность в том, что мы выбрали свой единственный правильный профессиональный путь. Если возникали трудности, мы боролись с ними сообща, а успех одного из нас становился предметом гордости для всех.



В этом году нас стало больше: на Красной Пресне открылся новый КДЦ и наша профессиональная семья пополнилась новыми друзьями — коллегами и прекрасными специалистами. В их числе профессор Юлия Эдуардовна Доброхотова и профессор Евгений Федорович Кира. Их мастерство и преданность профессии помогают развиваться молодым специалистам, расширяя перед ними границы сохранения здоровья наших пациентов. Кроме того, ГК «Медси» вышла на новый уровень работы с людьми, присоединившись в системе обязательного медицинского страхования. В минувшем году специалисты наших центров провели значительное количество мастер-классов, также была создана электронная база обучающих материалов.

В этом году мы сделали немало, но планов на будущий год у нас значительно больше. А пока, накануне праздника, мы можем просто поздравить друг друга. Пожелать вам, дорогие коллеги, счастья, любви и, конечно, здоровья. Чтобы наши дети радовали нас каждый день, мир становился ярче и дружелюбнее. Желаю, чтобы все ваши большие и маленькие мечты сбывались, цели достигались, а планы реализовывались. И еще хотелось бы пожелать всем, дорогие друзья, душевного равновесия в новом году. Ведь только спокойствие, доброжелательность и открытость этой жизни помогут нам дарить людям здоровье, добро и уверенность в будущем.

С праздником, дорогие друзья, и будьте счастливы!

Л. Н. АМИНОВА,
главный специалист МЕДСИ по гинекологии,



Глубокоуважаемые коллеги!

В завершение этого сложного, но продуктивного трудового года очень хочется поделиться с вами успехами развития травматолого-ортопедической службы МЕДСИ. Благодаря внедрению современных высокотехнологичных методов удалось увеличить количество оперативных вмешательств с применением малоинвазивной артроскопической техники и сложных методов эндопротезирования крупных суставов.

Обыкновенный операционный день травматолого-ортопедической службы в Клинической больнице №1 МЕДСИ в



Отрадном включает в себя два-три случая первичного эндопротезирования и столько же сложных реконструктивно-пластических операций с применением артроскопической техники. У нас успешно выполняются операции по первичному эндопротезированию тазобедренного, коленного, плечевого и локтевого суставов. Специалисты отделения в совершенстве владеют методиками классических ортопедических операций – повторного остеосинтеза с применением приемов оптимизации сращения костной ткани, исправления нарушений оси и длины конечностей посредством остеотомий с использованием погружных и внешних фиксаторов.

Особого внимания заслуживают оперативные вмешательства на крупных и средних суставах с применением артроскопической техники. Основными операциями на коленном суставе являлись пластика передней и задней крестообразных связок, реконструкция суставного хряща методом остеохондральной аутопластики, шов или резекция поврежденной зоны мениска, весь спектр оперативных вмешательств, связанных с патологией плечевого сустава.

Востребованное и сложное направление, развиваемое в клинике травматологии-ортопедии МЕДСИ, – ревизионное эндопротезирование крупных суставов. За 2016 год в стенах клиники успешно произведено ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава в двенадцати случаях, коленного сустава – в пяти случаях.

Данные операции потребовали использования специальных конструкций и привлечения наших партнеров – специалистов из Ярославля и Санкт-Петербурга (РНИИТО им. Р. Р. Вредена). Некоторые случаи применения ревизионной техники являются уникальными и будут отображены публикациями в профессиональных периодических изданиях.

В отделении травматологии-ортопедии производятся оперативные вмешательства в рамках программы ОМС высокотехнологичной помощи. За минувший год специалистами клиники произведено более 415 сложных ортопедических операций по этой программе.

Мы благодарим всех наших партнеров, администрацию клиники, отдел госпитализации и амбулаторное звено первичных консультативных клиник за тесное сотрудничество и повышение качества обслуживания наших пациентов!

С наступающим Новым годом!

А. П. ХАПИЛИН,
главный травматолог-ортопед МЕДСИ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С. К. СОЛОВЬЕВ, профессор, главный специалист по направлению «Ревматология», АО «Группа компаний «Медси»;
Е. А. АСЕЕВА, старший научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Глюкокортикоидные гормоны (ГК) триумфально вошли в арсенал противоревматических препаратов в 1949 году, когда Филипп Хенч (Hench P.) сообщил о выраженном клиническом эффекте «субстанции Е» при ревматоидном артрите (РА) [1]. В настоящее время глюкокортикоиды играют ключевую роль в терапии многих воспалительных ревматических заболеваний [2–7] и представляют собой наиболее часто используемый класс противовоспалительных препаратов с ростом частоты использования в последние годы даже несмотря на появление новых методов лечения, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [8–11]. По данным опроса, ГК назначаются от 14,6 до 90% пациентам с РА [10]. Практически всем пациентам с ревматической полимиалгией, гигантоклеточным артери-

итом, системными васкулитами и системной красной волчанкой (СКВ) в реальной клинической практике назначаются пероральные и инфузионные ГК.

Эффекты глюкокортикоидов, как полагают, опосредуются различными механизмами [12–17]. Классические геномные механизмы, приводящие к изменениям в экспрессии генов, являются наиболее важными при применении низких доз ГК [18]. Геномный механизм основан на трансмембранном связывании молекул ГК с неактивными цитозольными ГК рецепторами с последующей транслокацией активированного комплекса в клеточное ядро, что приводит к повышению синтеза некоторых регуляторных белков. Глюкокортикоидцитозольная мономерные комплексы глюкокортикоидных рецепторов влияют на активность провоспалительных факторов

транскрипции, таких как активатор протеина 1 и ядерного фактора-кВ, что приводит к подавлению синтеза провоспалительных белков. Геномный механизм реализуется в течение нескольких часов после введения низких и средних доз ГК [19, 20].

В очень высоких дозах ГК реализуется негеномный механизм, эффект которого наблюдается уже через несколько минут. Этот негеномный механизм опосредуется через цитозольные глюкокортикоидные рецепторы с помощью неспецифических взаимодействий с мембранами клеток и митохондрий [21].

Понятие «доза глюкокортикоидного препарата» достаточно относительное, однако существует общепринятая классификация, представленная в таблице 1.

Использование ГК (доза, длительность, метод введения) зависит от диагноза, показаний к глюкокортикоидной терапии, а также цели лечения. Терапевтические эффекты варьируются от купирования симптомов болезни, например, уменьшения боли при артрите, до модификации течения болезни — эффекты высоких и средних доз при ранней стадии ревматоидного артрита (РА). При системной красной волчанке (СКВ), системных васкулитах (СВ), полимиозите/дерматомиозите (ПМ/ДМ) средние, высокие, очень высокие дозы и пульс-терапия используются в качестве основной патогенетической терапии.

Таблица 1. Дозы глюкокортикоидных препаратов (в пересчете на преднизолон)

Доза	Определение
Низкая	≤ 7.5 мг/день
Средняя	> 7.5 мг но ≤ 30 мг/день
Высокая	> 30 мг но ≤ 100 мг/день
Очень высокая	> 100 мг/день
Пульс-терапия	≥ 250 мг 1 или несколько дней подряд

Выбор ГК препарата при ревматических заболеваниях

Основными ГК препаратами для перорального и внутривенного введения в лечении большинства ревматических заболеваний являются преднизолон (ПЗ) и метилпреднизолон (МП). Выбор препарата зависит от скорости развития, длительности действия терапевтического эффекта и выраженности побочных эффектов. Так, МП превосходит ПЗ по противовоспалительной активности при пероральном назначении, в высоких дозах оказывает выраженный иммуносупрессивный эффект (лимфопения, угнетение синтеза IgG, аутоантител), более селективно накапливается в очагах воспаления. При применении любых форм МП не происходит задержки натрия в организме, вследствие минимального влияния на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники значительно реже, чем при назначении ПЗ развивается гипертония, гипергликемия, остеопороз, надпочечниковая недостаточность и поражение желудочно-кишечного тракта. В реальной клинической практике только МП рекомендован для проведения пульс-терапии. Применение ПЗ для этого вида терапии не только малоэффективно, но и ассоциировано с большим количеством побочных эффектов — развитием выраженного отека, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Таблетированные формы МП являются оптимальным выбором для длительной многомесячной и многолетней терапии СКВ, СВ, РА и других ревматических заболеваний.

Глюкокортикоиды в лечении некоторых ревматических заболеваний

Системная красная волчанка

ГК при СКВ являются основным методом терапии. Препаратом выбора в связи с более высокой эффективностью и меньшим количеством побочных эффектов является метилпреднизолон (Methypred®, Orion Corporation). В зависимости от степени активности болезни и органных

поражений назначаются различные дозы МП. Так, при низкой активности (поражение кожи, суставов) МП назначается внутрь в дозах до 8 мг в день в комбинации с гидроксихлорокином – 200–400 мг в день, при резистентном течении артрита – метотрексат 8–12 мг в неделю. При средней активности (полиартрит, эритема, стоматит, полисерозит) доза МП может варьировать от 8–12 мг до 24–32 мг в день. При недостаточной эффективности назначается пульс-терапия и азатиоприн. У больных СКВ с высокой активностью, как правило, наблюдающейся при развитии

Ревматоидный артрит

ГК при РА не являются базисными препаратами для лечения этого заболевания, однако их назначение возможно в нескольких случаях [22, 23]. У пациентов с ранним, впервые выявленным РА, течение которого сопровождается высокой активностью (полиартрит, длительная утренняя скованность, высокий уровень СОЭ и СРБ), метипред назначается в дозах от 4 до 8 мг в день, одновременно назначается метотрексат от 10–15 до 20–25 мг в неделю. В данном случае ГК способствуют быстрому купированию клинической и

ПРИМЕНЕНИЕ ПЗ ДЛЯ ЭТОГО ВИДА ТЕРАПИИ НЕ ТОЛЬКО МАЛОЭФФЕКТИВНО, НО И АССОЦИИРОВАНО С БОЛЬШИМ КОЛИЧЕСТВОМ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ – РАЗВИТИЕМ ВЫРАЖЕННОГО ОТЕЧНОГО СИНДРОМА, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА.

волчаночного нефрита (без нарушения функции почек), поражении центральной/периферической нервной системы (нейропатия, мигренеподобные головные боли, когнитивные нарушения, депрессия и т. д.), пневмоните, плеврите, тромбоцитопении, анемии, обширным поражением кожи, язвенном стоматите лечение начинают с применения пульс-терапии. Метипред внутрь назначается в дозах не менее 32 мг в день с возможной эскалацией дозы до 40 мг и более.

При пневмоните, поражении почек и нервной системы назначаются цитостатики (циклофосфан, селлсепт, азатиоприн).

При катастрофическом течении – волчаночном нефрите с нефротическим синдромом, развитии тромбоцитопении менее 100 000, судорогах, психозе (обусловленном волчаночным поражением ЦНС), поперечном миелите, геморрагическом пневмоните, язвенно-некротическом васкулите рекомендуется комбинированное применение пульс-терапии ударными дозами циклофосфана (не менее 1 г ежемесячно), при недостаточном эффекте – ритуксимаб (1–2 г).

лабораторной активности и осуществляют своеобразный «мост» вплоть до начала действия метотрексата.

При достижении стойкого снижения активности РА, доза ГК медленно снижается вплоть до полной отмены у пациентов с длительно сохраняющейся высокой активностью, невозможностью проведения терапии базисными препаратами (метотрексат, лефлюномид) из-за развития побочных эффектов или наличия противопоказаний, а также при отсутствии возможности применения ГИБП. Допускается применение метипреда от 4 до 12 мг в день, при необходимости внутрисуставное введение ГК.

Пульс-терапия может применяться у больных с очень выраженной клинической и лабораторной активностью с наличием системных проявлений РА: полинейропатии, язвенно-некротическом поражении кожи, лихорадке [24].

Полимиозит/дерматомиозит

ГК являются основным методом лечения ПМ/ДМ. В случаях острого начала при развитии прогрессирующей мышечной слабости, высоком уровне КФК, СОЭ, СРБ

метипред назначается в дозах не менее 40 мг (10 таблеток) в день с эскалацией дозы до 60 мг и выше. Терапия высокими дозами ГК проводится длительно, не менее двух месяцев, при достижении стойкого улучшения доза снижается до минимальной поддерживающей (4–8 мг в день) и сохраняется в течение нескольких лет. Пульс-терапия показана пациентам с нарушением глотания и поражением дыхательной мускулатуры.

Ревматическая полимиалгия

При ревматической полимиалгии достаточно высокоэффективной является моно-

лечения гранулематозного полиангиита, микроскопического полиангиита и узелкового полиартериита [27]. Также как и при других ревматических заболеваниях метилпреднизолон (метипред) остается препаратом выбора ГК терапии. В дебюте СВ или при обострении ГК назначаются в качестве подавляющей терапии в дозе не более 60 мг в день в течение 3–4 недель, при достижении стойкого улучшения доза снижается по 2–4 мг в 2 недели до поддерживающей (1–2 таблетки в день). Пульс-терапия применяется при остром начале и тяжелом течении и/или у больных с рефрак-

С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СТРАТЕГИЯ ТЕРАПИИ ДОЛЖНА БЫТЬ НАПРАВЛЕНА НА МИНИМИЗАЦИЮ ДОЗЫ ГК, ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДНИХ, ВЫСОКИХ И СВЕРХВЫСОКИХ ДОЗ ТОЛЬКО ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТИ В ТЕЧЕНИЕ МАКСИМАЛЬНО КОРОТКОГО ПРОМЕЖУТКА ВРЕМЕНИ.

терапия ГК, ремиссия часто может быть достигнута при назначении преднизолона, начиная с 15 мг или метипреда 12 мг в день [25]. Такая доза ГК применяется около двух месяцев с последующим медленным снижением. При отсутствии рецидивов через 3–5 месяцев ГК могут быть полностью отменены. У пациентов с гигантоклеточным артериитом (болезнь Хортона) начальная доза ГК должна составлять не менее 40–60 мг в день, при угрозе потери зрения проводится пульс-терапия [26].

Системные васкулиты

Базисными препаратами в лечении СВ являются цитостатики, среди которых наиболее эффективными считаются циклофосфамид и микофенолата мофетил (Селлсепт). ГК в качестве монотерапии назначают для индукции ремиссии при гигантоклеточном артериите и артериите Такаюсу, а также при некротизирующих васкулитах в отсутствии признаков прогрессирования (синдром Чардж-Стресс без АНЦА). ГК с успехом применяются в терапии тяжелых форм геморрагического васкулита с поражением ЖКТ и почек. ГК в виде монотерапии не используют для

терпностью к проводимой терапии. Помимо цитостатиков и ГК в лечении СВ с успехом применяется ритуксимаб, внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез.

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов ГК терапии ассоциировано с высоким риском развития инфекций, остеопороза, сахарного диабета, катаракты, сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертония, инсульт, тромбоз), поражения ЖКТ (язвенное поражение желудка, двенадцатиперстной кишки, жировой гепатоз, колит), нарушением жирового обмена и когнитивными расстройствами. Многолетние когортные исследования продемонстрировали повышение риска развития побочных эффектов при длительном многомесячном или даже многолетнем приеме ГК в дозах более 7.5 мг в день в пересчете на преднизолон. С целью снижения риска развития побочных эффектов стратегия терапии должна быть направлена на минимизацию дозы ГК, применение средних, высоких и сверхвысоких доз только для подавления высокой активности в течение максимально

короткого промежутка времени [28–37].

С целью профилактики побочных эффектов необходимо тщательное мониторингирование больных (не менее 4–5 раз в год), всем пациентам, получающим ГК терапию, необходимо назначать препараты кальция, витамин Д, при развитии остеопороза – бисфосфонаты. В большинстве случаев необходимо применять комбинированную терапию: ГК + цитостатики + ГИБТ и другие методы лечения, способствующие уменьшению дозы ГК и достижению ремиссии.

В Клинико-диагностическом центре МЕДСИ на Белорусской в последние годы для лечения больных с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями с успехом применяется инновационный метод терапии: последовательное применение каскадной плазмафильтрации (удаление патогенных молекул – аутоантител, криоглобулинов, иммунных комплексов), пульс-терапии МП и ЦФ, Ритуксимаба и Белimumаба. Такой подход к лечению СКВ, болезни Шегрена и системных васкулитов способствует быстрому подавлению активности, длительной многомесячной ремиссии и значительному уменьшению дозы глюкокортикоидов вплоть до полной отмены. ■

Литература

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 1949; 24:181–197.
2. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195–205. doi: 10.1136/ard.2007.070367.
3. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kotter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübbiger N, Yurdakul S, Yazici H. EULAR Expert Committee: EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1656–1662. doi: 10.1136/ard.2007.080432. [PubMed] [Cross Ref].
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310–317. doi: 10.1136/ard.2008.088096. [PubMed] [Cross Ref].
5. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 318–323. doi: 10.1136/ard.2008.088351.
6. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1010–1014. doi: 10.1136/ard.2009.127332.
7. Luijten RK, Fritsch-Stork RD, Bijlsma JW, Derksen RH. The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science. *Autoimmun Rev.*

- 2013; 12: 617–628. doi: 10.1016/j.autrev.2012.12.001.
8. Thiele K, Buttgereit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 740–747. doi: 10.1002/art.21467.
 9. Buttgereit F, Seibel MJ, Bijlsma JW. *Clinical Immunology: Principles and Practice. 3. Chapter 87.* Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2008. Glucocorticoids.
 10. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: R7.
 11. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1982–1990. doi: 10.1093/rheumatology/ker017.
 12. Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 761–767. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M. [PubMed] [Cross Ref].
 13. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3408–3417. doi: 10.1002/art.20583. [PubMed] [Cross Ref].
 14. Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2000; 130: 289–298. doi: 10.1038/sj.bjp.0703272. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
 15. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1711–1723. doi: 10.1056/NEJMr050541. [PubMed] [Cross Ref].
 16. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 525–533 [PubMed].
 17. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 335: 2–13. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.005.
 18. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 718–722. doi: 10.1136/ard.61.8.718.
 19. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 525–533.
 20. Buttgereit F, Burmester GR, Straub RH, Seibel MJ, Zhou H. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1–9.
 21. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Kohler L, Van Riel P, Vischer T, Bijlsma JW. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 718–722. doi: 10.1136/ard.61.8.718.
 22. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2: CD001158.
 23. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD000189.
 24. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993; 23: 183–192. doi: 10.1016/S0049-0172(05)80039-3.
 25. Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A, Espigol-Frigole G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1839–1850. doi: 10.1001/archinternmed.2009.352.
 26. Gonzalez-Gay MA, Martinez-Dubois C, Agudo M, Pompei O, et al. Giant cell arteritis: epidemiology, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Dec; 12(6): 436–42.
 27. Ревматология. Национальное руководство.

- 2008, ГЭОТАР-Медиа. Москва.
28. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1119–1124. doi: 10.1136/ard.2008.092163.
 29. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1560–1567. doi: 10.1136/ard.2007.072157.
 30. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, Andrews T, Blom-Bakkens MA, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Da Silva JA, Guillevin L, Kirwan JR, Rovinsky J, Severijns G, Webber S, Westhovens R, Bijlsma JW. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EU-LAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1913–1919. doi: 10.1136/ard.2009.124958.
 31. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgerit F, Caeyers N, Cutolo M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovinsky J, Severijns G, Westhovens R, Bijlsma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1905–1913. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249.
 32. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteoporos Int.* 2013; 24: 1429–1436. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z.
 33. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 639–646. doi: 10.1002/art.33378.
 34. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001; 3: 98–101. doi: 10.1186/ar146.
 35. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 325–331. doi: 10.1136/ard.2009.113696.
 36. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre MP. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 1128–1133. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702.
 37. Crowson CS, Hoganson DD, Fitz-Gibbon PD, Matteson EL. Development and validation of a risk score for serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2847–2855. doi: 10.1002/art.34530.

КДЦ
МЕДСИ

на Красной
Пресне



Все виды качественных
высокотехнологичных
медицинских услуг



Соответствие мировым
стандартам обслуживания



Самое современное
оборудование



Прием взрослых и детей

Уникальные центры компетенций

- Центр персонифицированной медицины с геномным центром
- Центр лучевой диагностики (МРТ, КТ, рентген и др.)
- Центр амбулаторной хирургии
- Центр семейного здоровья
- Центр внутренних болезней и кардиологии
- Центр ЛОР-заболеваний для детей и взрослых
- Центр боли
- Центр неврологии
- Центр эндоскопии и гастроэнтерологии
- Центр ревматологии и артрологии
- Центр женского здоровья
- Центр мужского здоровья
- Центр дерматологии, микологии и косметологии
- Центр сомнологии

www.meds.ru

📍 Красная Пресня, 16

(495) 7 800 500



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

Реклама. ОАО «Медси II» Лицензия № ЛО-77-01-011455 от 15.12.2015

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С *HELICOBACTER PYLORI*: СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДСКОПИИ

Е. Л. НИКОНОВ, *д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФДПО;*
Л. В. КУДРЯВЦЕВА, *д. м. н., профессор, заведующая КДЛ Клинико-диагностического центра МЕДСИ на Красной Пресне;*
С. В. КАШИН, *к. м. н., доцент, КДЦ на Красной Пресне, ОАО «Медси II», кафедра гастроэнтерологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.*

Хронический гастрит является наиболее распространенным заболеванием и занимает одно из первых мест в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. По оценке различных авторов, он встречается у 50–80% населения нашей страны [1, 2]. Открытие *H. pylori* австралийскими учеными В. J. Marshall и J. R. Warren в 1983 году явилось поистине революционным и вызвало невероятный прогресс в гастроэнтерологии. Современным интернистам это принесло «понимание того, что микроорганизм *H. pylori* является важным участником формирования таких патологических состояний, как острый и хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рак и MALT-лимфома желудка» [3] и позволило выйти на разработку новых, более эффективных

этиопатогенетических принципов лечения и профилактики этих заболеваний.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка и ассоциированная с атрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномой и экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомой желудка. *H. pylori* является одним из самых распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. Согласно некоторым оценкам, более половины населения мира инфицированы этим микроорганизмом. Инфекция *H. pylori* часто не имеет клинических проявлений. Только у определенной части инфицированных с течением времени развивается хронический атрофический гастрит и рак желудка.

В 2005 году первооткрыватели бактерии

Робин Уоррен (Robin Warren) и Барри Маршалл (Barry Marshall) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие бактерии *Helicobacter pylori* и ее роли в развитии гастрита и язвы желудка». Интенсивное изучение *H. pylori* показало, что у 80% больных, страдающих раком желудка, в анамнезе была зафиксирована инфекция *H. pylori*. Это явилось одной из причин, по которым в 1995 году Международная ассоциация по изучению рака (IARC, ВОЗ) признала *H. pylori* канцерогеном I класса.

Новые европейские рекомендации по инфекции *H. pylori*, представленные на очередном, XXIV заседании Международной рабочей группы по изучению *Helicobacter pylori* и родственным бактериям при хронических воспалительных процессах пищеварительного тракта и раке желудка (XXIVth International Workshop on *Helicobacter* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer) 11–13 сентября 2011 года, были посвящены не только новым подходам к терапии, но и современным методам диагностики инфекции *H. pylori*. Эти методы делятся на инвазивные и неинвазивные. Все инвазивные методы диагностики предусматривают проведение эндоскопического исследования с забором биопсийного материала – биоптатов слизистой оболочки желудка. Эндоскопическое исследование является одним из самых важных методов оценки слизистой оболочки желудка у пациентов с *H. pylori* ассоциированной патологией. Применение узкоспектральной эндоскопии в комбинации с оптическим увеличением изображения позволяет дифференцировать патологические изменения, которые при обычной эндоскопии не могут быть выявлены. Неинвазивные методы – это различного рода иммунологические исследования, позволяющие определять наличие антител в сыворотке крови или бактериального антигена *H. pylori* в фекалиях, ПЦР исследование с определением ДНК *H. pylori* в фекалиях и уреазный дыхательный тест с C13 или C14 меченым атомом углерода.

История открытия *Helicobacter pylori*

Впервые идея об инфекционном развитии гастрита возникла в конце XX века, когда в желудке животных были найдены спиралевидные бактерии. В 1893 году G. Bizzozero выявил спиралевидные бактерии в париетальных клетках желудка собак. В 1896 году Н. Salomon установил, что эти бактерии могут передаваться от зараженных мышей кошкам и собакам. Первые описания спиралевидных бактерий в желудке человека принадлежат W. Krienitz (1906) и A. Luger (1917), которые обнаружили их на изъязвившейся карциноме желудка. Дальнейшие исследования проводились на операционном и биопсийном материалах. L. Varro обнаружил «спирохеты» в 37% случаев в желудках, резецированных по поводу язвенной болезни и карциномы. В 1940–1954 годах S. Freedberg и E. D. Palmer описали спиралевидные бактерии и их локализацию на большом гастробиопсийном материале, в том числе у больных раком желудка. Более подробное описание бактерий желудка человека в биоптатах больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью было опубликовано в 1975 и 1979 годах в работах Н. W. Steer и W. P. Fung, которые не только выявили спиралевидные бактерии, но и указали на признаки воспаления слизистой оболочки желудка в участках их колонизации [4]. Таким образом, к началу 80-х годов прошлого столетия появились доказательства, указывающие на инфекционную природу хронического гастрита. В период с 1979 по 1981 годы австралийский патологоанатом J. R. Warren, изучающий биопсийный материал с морфологическими признаками активного гастрита, обнаружил спиралевидные бактерии, похожие на *Campylobacter jejuni*, и назвал их кампилобактер-подобные организмы. После чего гастроэнтеролог В. J. Marshall, сопоставив клинические данные и морфологические изменения слизистой оболочки желудка, высказал предположение, что этот микроорганизм может являться причиной развития активного гастрита у людей. Свою гипотезу в

последующем он подтвердил, выпив чистую культуру этого микроорганизма. В 1982 году В. J. Marshall и J. R. Warren удаётся из биопсийного материала, взятого из пилорического отдела желудка человека с активным гастритом, культивировать на стандартной кампилобактерной среде бактерий, которые по своим морфологическим и биохимическим свойствам были похожи на бактерии рода *Campylobacter*. Выделенный микроорганизм был назван *Campylobacter pyloridis*. Свои результаты В. J. Marshall и J. R. Warren впервые доложили на II Международном рабочем совещании по изучению кампилобактерной инфекции в Брюсселе и в том же 1983 году опубликовали в журнале *Lancet* [5]. В 1989 году С. S. Goodwin и группа ученых окончательно идентифицировали бактерию, дав ей название *Helicobacter pylori* [6], а в 1998 году был полностью расшифрован ее геном. Таким образом, в 1983 году была открыта новая страница в изучении этиопатогенетических механизмов развития хронических воспалительных процессов СОЖ и подтверждена правильность инфек-

ционной теории развития гастрита. Активизировались исследования вокруг этой проблемы в различных областях медицины — патоморфологии, гастроэнтерологии, микробиологии, иммунологии, генетики, эпидемиологии и фармакологии. Изучение патогенных свойств *H.pylori* привело к переосмыслению взглядов на патогенез и принципы лечения не только хронического гастрита и язвенной болезни, но и аденокарциномы и экстранодальной В-клеточной MALT-лимфомы. Была установлена прямая зависимость клинической манифестации и частоты рецидивирования хронического гастрита, язвенной болезни и степени обсемененности *H.pylori* слизистой оболочки, а также возникло понимание взаимосвязи предраковых состояний слизистой оболочки желудка и инфицированности *H.pylori*. По оценке известного эпидемиолога D. Forman, до 75% случаев рака желудка в развитых странах и около 90% в развивающихся странах может быть связано с инфекцией *H.pylori* [7]. В 1994 году Международное агентство по изучению

Таблица 1. Распространенность инфекции *H.pylori* и смертность от рака желудка в странах с различным социально-экономическим уровнем

Страна	Инфицированность <i>H. pylori</i> , %	Смертность (рак желудка)
Китай Россия и Япония	80–100 60–80	Более 30 человек на 100 000 населения
Алжир Коста-Рика Кот-Дивуар Нигерия Чили Эквадор	75–95	
Австралия Бельгия Великобритания Израиль Канада Новая Зеландия США Франция	4 5 9 15 13,6 5 23 20	Менее 10 человек на 100 000 населения

рака отнесло хеликобактерную инфекцию к канцерогенам первого порядка [8]. Многочисленные эпидемиологические исследования выявили широкое распространение инфекции *H. pylori*, которой в настоящее время инфицировано более половины населения в мире [9]. Анализ распределения эпидемиологических особенностей рака желудка и распространенности инфекции в различных регионах мира показывает связь между смертностью от рака желудка, инфицированностью населения *H. pylori* и тяжестью социально-экономических условий жизни. В целом риск заболеть раком желудка при длительной персистенции инфекции может возрасти до 4–6 раз (табл. 1) [10, 11].

Приведенные данные свидетельствуют о более высокой заболеваемости раком желудка в тех регионах, где выше показатели заболеваемости *H. pylori* ассоциированным гастритом.

Современные методы лабораторной диагностики инфекции *Helicobacter pylori*

С момента открытия *H. pylori* прошло чуть более тридцати лет. За этот период времени было разработано большое количество методов лабораторной диагностики, позволяющих выявлять и идентифицировать этот микроорганизм. Однако в настоящее время ни один из существующих методов лабораторной диагностики инфекции *H. pylori* не универсален. Пределы возможностей этих методов могут быть ограничены не только их чувствительностью, но, зачастую, зависят от возраста пациента, его индивидуальных

особенностей, стадии заболевания, а также индивидуальных особенностей течения инфекции. Все существующие на сегодняшний день методы лабораторной диагностики инфекции *H. pylori* делятся на две большие группы – инвазивные и неинвазивные методы (табл. 2).

Принципиальное значение для практики имеет проведение диагностики *H. pylori* инфекции до лечения (первичная диагностика) и после проведения противохеликобактерной терапии (контроль эффективности выбранной схемы лечения). Первичная диагностика *H. pylori* инфекции должна осуществляться методами, непосредственно выявляющими бактерию или продукты ее жизнедеятельности в организме больного. Таким требованиям удовлетворяют следующие методы диагностики:

- 1. Бактериологический метод** – посев биоптата слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки на дифференциально-диагностическую среду с целью выделения чистой культуры *H. pylori*.
- 2. Дыхательный тест** – определение в выдыхаемом больным воздухе изотопов C13 или C14, которые выделяются в результате расщепления в желудке больного меченой мочевины под действием фермента уреазы *H. pylori*.
- 3. Быстрый уреазный тест** – определение уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки путем помещения его в жидкую или гелео-

Таблица 2. Методы лабораторной диагностики инфекции *H. pylori*

Инвазивные методы	Неинвазивные методы
Бактериологический метод Гистологический метод Молекулярно-биологический метод (ПЦР) Фазово-контрастная микроскопия Быстрый уреазный тест	Серологический метод Молекулярно-биологический метод (ПЦР) Уреазный дыхательный тест

бразную среду, содержащую субстрат, буфер и индикатор.

4. **Гистологический метод** — золотой стандарт диагностики *H. pylori* инфекции и хронического гастрита.

Бактериологический метод является единственным методом исследования, обладающим 100% специфичностью. Он позволяет выделить чистую культуру *H. pylori*, провести ее идентификацию, изучить морфологические, биохимические и биологические свойства бактерий. В эпидемиологической практике выделение чистой культуры *H. pylori* необходимо для внутривидового типирования штаммов, что может быть использовано при мониторинге для дифференциации между реинфекцией новым штаммом и рецидивированием инфекции, которое может быть обусловлено тем же штаммом. В научной практике бактериологический метод важен, так как позволяет изучать факторы патогенности *H. pylori* и изготавливать препараты для серологической диагностики. Как и любой метод диагностики, бактериологический метод исследования обладает не только достоинствами, но и недостатками, которые зачастую ограничивают его широкое использование в клинической практике. К недостаткам этого метода относятся, прежде всего, необходимость специального лабораторного оборудования, реактивов, специальных питательных сред, а также обученных специалистов. Все это сопряжено с большими материальными затратами. Результаты бактериологического исследования отсрочены от момента взятия биопсийного материала минимум на 3–5 дней, а при необходимости получения данных о чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам длительность исследования увеличивается и составляет в среднем 6–7 дней. Кроме того, для проведения бактериологического исследования необходимо проведение эзофагогастродуоденоскопии с забором биопсийного материала.

Уреазный дыхательный тест (УДТ) основан на способности уреазы разлагать мочевины до HCO_3^- и NH_4^+ . Из HCO_3^-

образуется CO_2 , который попадая в кровоток затем транспортируется в легкие. Для проведения УДТ необходима мочевины, меченая радиоактивным углеродом ^{13}C или ^{14}C . Чаще в клинической практике используется нерадиоактивный стабильный углерод ^{13}C . ^{14}C используется реже, так как является источником излучения низкоэнергетических β -частиц, которые обнаруживаются сцинтиляционным счетчиком. Изотоп количественно определяют газовым спектрометром. В начале исследования берутся две фоновые пробы выдыхаемого воздуха. Далее пациент съедает легкий завтрак и тестовый субстрат и в течение одного часа с интервалом в 15 минут у него берут по четыре пробы выдыхаемого воздуха. Уровень радиоактивного изотопа в выдыхаемом воздухе определяется в течение 10–30 минут. Затем пробы направляются на масс-спектрометрию. Результат выражается как приращение $^{13}\text{CO}_2$ — $\delta^{13}\text{CO}_2$, его экскреция (‰) и считается положительным при значениях выше 5‰. В ряде стран используется определение изотопического отношения концентраций $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$, что позволяет свести к минимуму влияние на конечный результат методических и инструментальных погрешностей.

Быстрый уреазный тест основан на определении в биоптате слизистой оболочки желудка местной уреазной активности *H. pylori*. Быстрота изменения окраски индикатора (с желтого цвета на красный или малиновый) зависит от уреазной активности, которая в свою очередь зависит от количества бактерий.

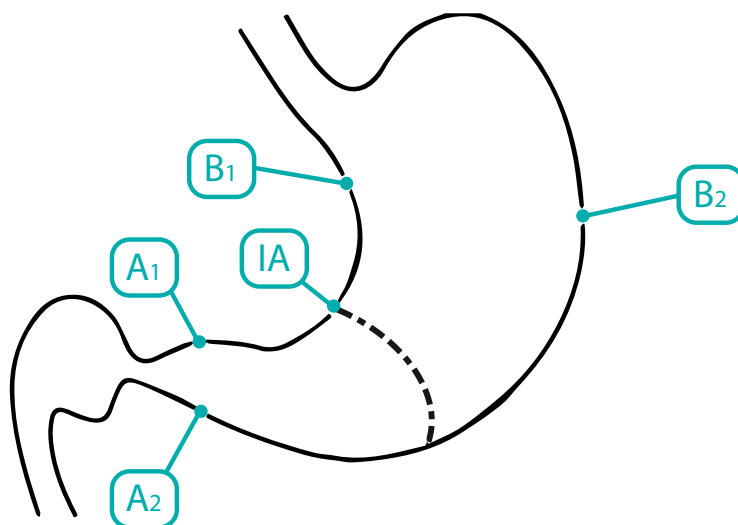
К недостаткам теста относится его инвазивность, невозможность морфологической оценки состояния слизистой оболочки желудка, а также получение ложноотрицательных (при малом количестве микробных тел) или ложноположительных результатов (контаминирование материала другими уреазопродукторами, например *H. heilmannii* — грамм-негативной спиралевидной бактерии рода *Helicobacter*, которую возможно обнаружить у 0,25% пациентов при проведении гастроскопии [12]).

Гистологический метод — золотой стандарт диагностики инфекции *H. pylori*, который является наиболее объективным методом, так как позволяет обнаружить возбудитель инфекции, определить положение бактериальных тел в слизи, покрывающей слизистую оболочку желудка, наблюдать взаимоотношение *H. pylori* с апикальной мембраной эпителиоцитов, а также определить пути взаимодействия бактерии с тканями макроорганизма (рис. 2). Забор биопсийного материала производится из зон слизистой оболочки желудка с признаками наиболее активного воспалительного процесса (максимально выраженная гиперемия и отек). Биопсия и забор материала для диагностики инфекции из области дна язв и эрозий, а также из их краев является ошибкой, так как в них нет эпителиальных клеток, обладающих свойствами, необходимыми для адгезии и колонизации *H. pylori*. Поскольку бактерии *H. pylori* могут быть распределены неравномерно в различных отделах желудка, для повышения чувствительности метода, а также для оценки состояния слизистой оболочки и определения типа и локализации гастрита, степени его выраженности биоптаты целесообразно брать из антрального, фундального отделов,

а также области угла желудка (рис. 1).

Классификация количественной и качественной оценки инфекции *H. pylori*, степени воспаления при гастрите, атрофии и кишечной метаплазии была предложена в Сиднейской системе и ее Хьюстонской модификации, однако эта система не позволяла оценивать прогноз повреждения. Современная классификация и оценка степени и стадии гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) основана на оценке стадийности и степени выраженности атрофического гастрита в фундальном и антральном отделах желудка [13, 14]. Под степенью гастрита понимается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии. Чем выше выраженность атрофии и больше объем поражения слизистой оболочки желудка, тем выше риск развития неоплазии. Таким образом, новая система определения стадии гастрита OLGA обеспечивает определение прогноза развития предраковых изменений, позволяет клиницисту получить представление о распространенности повреждения слизистой оболочки желудка и степени риска развития рака желудка [15, 16].

Рисунок 1. Схема выполнения биопсии слизистой оболочки желудка с целью достоверной диагностики инфекции *H. pylori* и гастрита в пяти зонах желудка: две биопсии — в антральном отделе (A1 и A2), две биопсии — в теле желудка (B1 и B2) и одна биопсия в зоне угла желудка (IA).



Цитологический метод применяется преимущественно в России. Метод основан на выявлении бактериальных тел в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка. Мазки окрашиваются по методу Романовского-Гимзы. Бактерии располагаются в слизи, имеют спиралевидную или S-образную формы. Помимо *H.pylori* при цитологическом исследовании выявляется также клеточная инфильтрация, представленная лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками и эозинофилами. По преобладанию тех или иных клеток можно приблизительно судить об активности и выраженности воспаления. Цитологическое исследование позволяет выявить наличие пролиферативных процессов, метаплазии и дисплазии, а также оценить степень их выраженности. Можно обнаружить и неопластические изменения, однако определить глубину инвазии невозможно. Метод эффективен при правильной подготовке цитологического препарата и взятии материала из нескольких участков желудка. Чувствительность метода составляет порядка 15%.

В последние годы в клинической практике начал использоваться серологический скрининг заболеваний желудка, включающий

определение в сыворотке крови антител класса G к *H.pylori* (анти-*H.pylori* IgG), пепсиногена I (PG1) и гастрин 17 (G17). Анти-*H.pylori* IgG являются наилучшим маркером наличия гастрита и обладают высокой чувствительностью и низкой специфичностью в диагностике атрофического гастрита. PG1 и G17 указывают на наличие атрофического гастрита с высокой специфичностью и низкой чувствительностью. Комбинация этих трех тестов (Гастропанель, Биохит, Финляндия) обладает высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (95%) в диагностике атрофического гастрита [17].

В проведенном на базе Ярославской областной клинической онкологической больницы и Медицинском центре диагностики и профилактики (г. Ярославль) исследовании, заключающемся в определении у больных ранним раком желудка и мультифокальным атрофическим гастритом, была обнаружена функциональная недостаточность слизистой оболочки тела желудка (низкий уровень PG1), полученные значения PG1 в этих группах пациентов были достоверно ниже по сравнению с группами больных антральным атрофическим и неатрофическим

Рисунок 2. Диагностика инфекции *H.pylori* при окраске гистологического препарата красителем акридиновым оранжевым, бактерии определяются в виде мелких, слегка извитых палочек, находящихся в слое слизи над поверхностью эпителия желудка в непосредственной близости от слизистой оболочки желудка и на поверхности эпителиальных клеток.

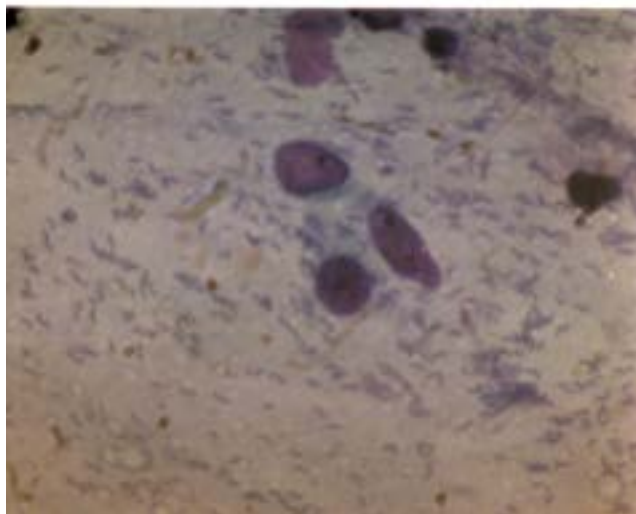


гастритами. Это свидетельствует о том, что сывороточный PG1 может рассматриваться в качестве маркера риска развития рака желудка. При атрофии антрального отдела желудка происходит снижение выработки постпрандиального G17. Серологический метод с определением G17, PG1 и анти-*H. pylori* IgG может служить методом скрининга атрофического гастрита и рака желудка в крупнопопуляционных исследованиях ввиду его очевидных преимуществ — удобства и безопасности для пациента наряду с высокой эффективностью. Использование серологического теста для выявления предопухоловой патологии и рака желудка на ранних стадиях может способствовать улучшению своевременной диагностики данной патологии, что в итоге должно положительным образом сказаться на уровне заболеваемости и смертности [18].

Генотипирование *Helicobacter pylori*

Несмотря на высокий процент инфицирования населения *H. pylori*, подавляющее большинство инфицированных лиц не имеют клинических проявлений на момент диагностики, но они, тем не менее, представляют собой группу риска, в которой с

Рисунок 3. Цитологическая диагностика *H. pylori* инфекции: множественные бактерии спиралевидной формы определяются в мазке-отпечатке при окраске по Романовскому-Гимзе.



течением времени развивается хронический гастрит, может развиваться язвенная болезнь, предраковые изменения слизистой оболочки, а также аденокарцинома желудка. К настоящему времени у двух штаммов *H. pylori* (J99 и 26695) определены полные последовательности генома. Геном *H. pylori* содержит 1600 генов [19]. Ряд генов, продуктами которых являются белки CagA, VacA, IceA, BabA, считаются факторами патогенности. Ген *cagA* (cytotoxin-associated — marker gene) островка патогенности — *cag* (*cag*-PAI) кодирует белки IV секреторной системы *H. pylori*, функция которой состоит в доставке эффекторных молекул микроорганизма в клетки макроорганизма. Они позволяют *H. pylori* модулировать метаболизм эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, включая и экспрессию протоонкогенов. Продукты генов, входящих в состав островка патогенности, способны переносить *cagA* непосредственно в эпителиоциты слизистой оболочки желудка, где он подвергается фосфорилированию, что приводит к изменению цитоскелета и морфологическому изменению эпителиоцитов. Другой фактор патогенности *H. pylori* — ген *vacA* (vacuolating-associated cytotoxin), присутствующий фактически у всех штаммов *H. pylori*, является цитотоксином, который экскретируется и повреждает эпителиальные клетки желудка. Относительно недавно описанный ген *iceA* (induced by contact with epithelium) существует в двух аллельных формах — *iceA1* и *iceA2*. Предполагается, что *iceA1* является маркером хронического гастрита и язвенной болезни желудка. У больных, инфицированных *H. pylori* с генотипом *iceA1*, инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка полиморфно-ядерными нейтрофилами выше, чем у инфицированных *H. pylori* с другим генотипом. Факторы бактериальной адгезии на эпителий желудка человека также могут вносить вклад в специфический тропизм и патогенность штаммов *H. pylori*. Ген *babA* (blood group antigen-binding adhesin) является медиатором адгезии *H. pylori* с системой антигенов Lewis (Le) на эпителиальных клетках желудка.

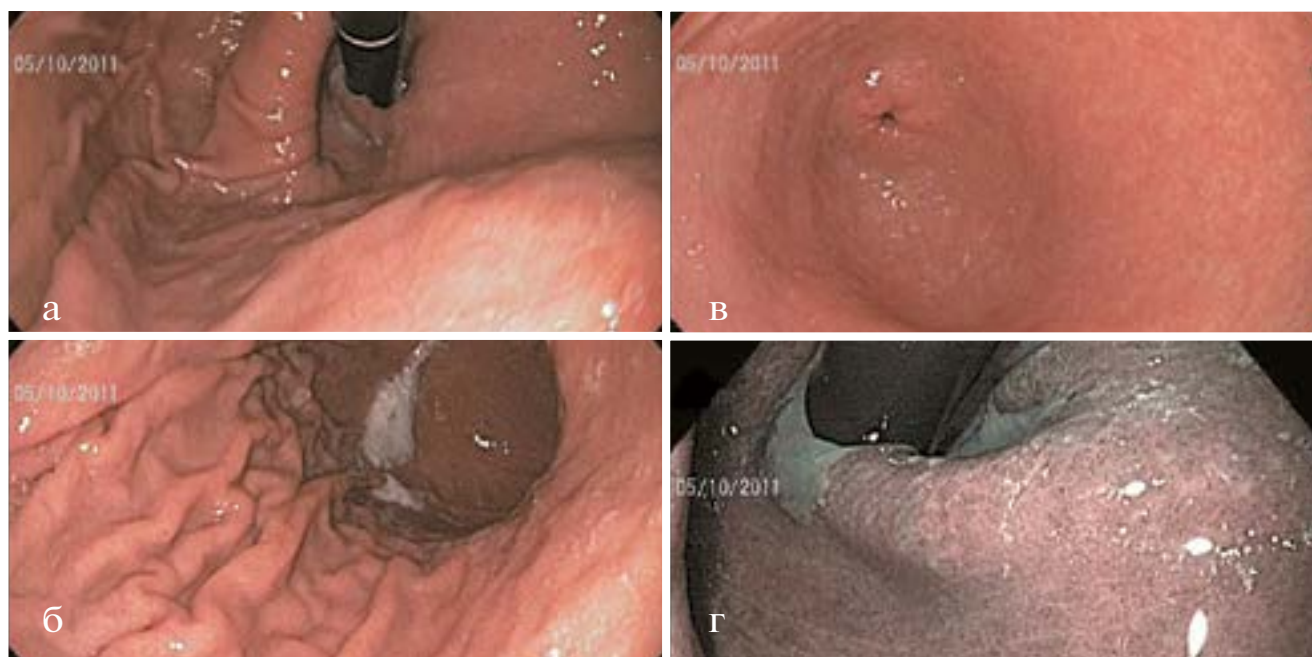
In vitro было показано, что *H. pylori* специфически связывается с поверхностью клеток слизистой желудка и регулируется фуко-силированными антигенами этой группы. В исследованиях, проведенных в НИИ физико-химической медицины под руководством В. М. Говоруна, показано, что *H. pylori* характеризуется не только структурной, но и функциональной вариабельностью, и степень функциональной гетерогенности *H. pylori* штаммов характеризует состояние слизистой желудка у больных ранним раком желудка и хроническим гастритом.

Функциональная гетерогенность бактерии, обнаруженная на фоне структурной (нуклеотидной) идентичности штаммов в пределах одного желудка, может характеризовать как адаптацию микроорганизма к морфологически разным по строению отделам желудка (анtrum, тело и свод), так и адаптацию микроорганизма к патологическим процессам (неопласти-

ческий процесс или хроническое воспаление), протекающих на слизистой желудка. Основную часть вариабельных белков *H. pylori* составляют белки-антиоксиданты, белки цикла трикарбоновых кислот и белки теплового стресса [20]. Практическую значимость имеет распределение генотипов *H. pylori* при различных заболеваниях. Так, штаммы CagA оказывают более значимое воздействие на прогноз течения хронического гастрита и прогрессии атрофии, чем штаммы без CagA. Штаммы бактерий с типом s1VacA чаще ассоциированы с *H. pylori* ассоциированной патологией желудка, чем штаммы s2VacA, а штаммы BabA2 в наибольшей степени связаны с аденокарциномой ($p = 0.033$) в отличие от VacAs1 [21–23].

Новые эндоскопические технологии диагностики хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*

Рисунок 4. Нормальная слизистая оболочка тела желудка при стандартном осмотре в белом световом режиме. Вид тела желудка: а – при инверсии (изгибе дистального конца эндоскопа на 180°); б – при прямом осмотре эндоскопом; в – слизистая оболочки антрального отдела желудка; г – осмотр в узкоспектральном режиме: более контрастное изображение поверхности слизистой оболочки кардиального и субкардиального отделов желудка, мелкозернистая структура эпителия, четкая граница с плоским эпителием пищевода (указана стрелками).



Эндоскопическое исследование — один из самых важных методов оценки слизистой оболочки желудка. Применение дополнительных методик и техник, таких как эндоскопия в узком спектре света, эндоскопия с оптическим увеличением изображения, хромоэндоскопия, позволяют детально изучить структурные особенности слизистой оболочки желудка.

Увеличительная эндоскопия

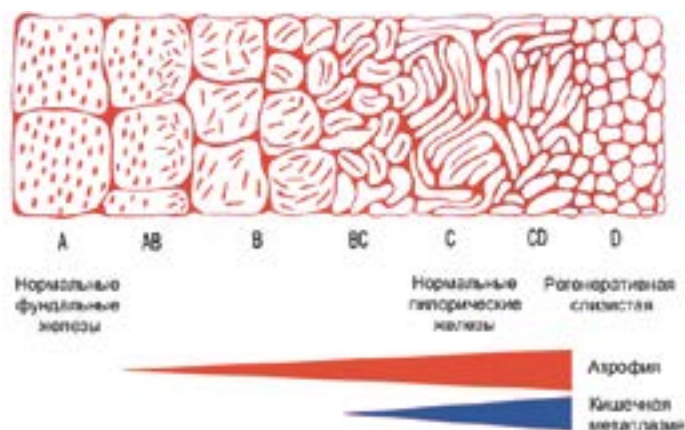
Первое эндоскопическое исследование с применением оптического увеличения эндоскопического изображения желудка было выполнено еще в 1967 году в Японии (Окуяма) [24]. Это послужило отправной точкой для развития новых эндоскопических технологий, направленных на изучение мельчайших структур поверхности слизистой оболочки. В настоящее время существует два способа увеличения — электронное и оптическое. Изображение, полученное при помощи электронного увеличения, имеет такое же разрешение, как и обычное эндоскопическое изображение. В то время как при применении оптического увеличения становятся видимыми мельчайшие детали, которые невозможно обнаружить

при обычном исследовании. Эндоскопы с увеличением оснащены зом-объективами с подвижными линзами в дистальной части аппарата и по своей функциональности сопоставимы с обычными световыми микроскопами. Довольно часто эндоскопическое исследование с увеличением применяется совместно с хромоэндоскопией. Однако применение красителей не позволяет визуализировать микрососудистую архитектуру, что очень важно в дифференциальной диагностике неопластических изменений, к тому же эта дополнительная манипуляция увеличивает время исследования.

Узкоспектральная эндоскопия (narrow band imaging — NBI) — это новая оптическая диагностическая методика, которая основана на использовании специальных оптических фильтров, суживающих спектр световой волны. Обычные эндоскопические системы используют практически весь видимый световой спектр от 400 до 800 нм. Новая система использует преимущества в основном двух световых волн длиной 415 и 445 нм в диагностике сосудистых структур слизистой оболочки пищеварительного тракта, так как эти световые волны

Рисунок 5. Схема классификации типов рисунка поверхности слизистой оболочки желудка при увеличительной эндоскопии (по Sakaki).

- A** — точечные ямки (dotted pits)
- B** — короткие линейные ямки (short linear pits)
- C** — полосатые борозды (striped grooves)
- D** — ячеистые борозды (mesh-like grooves)



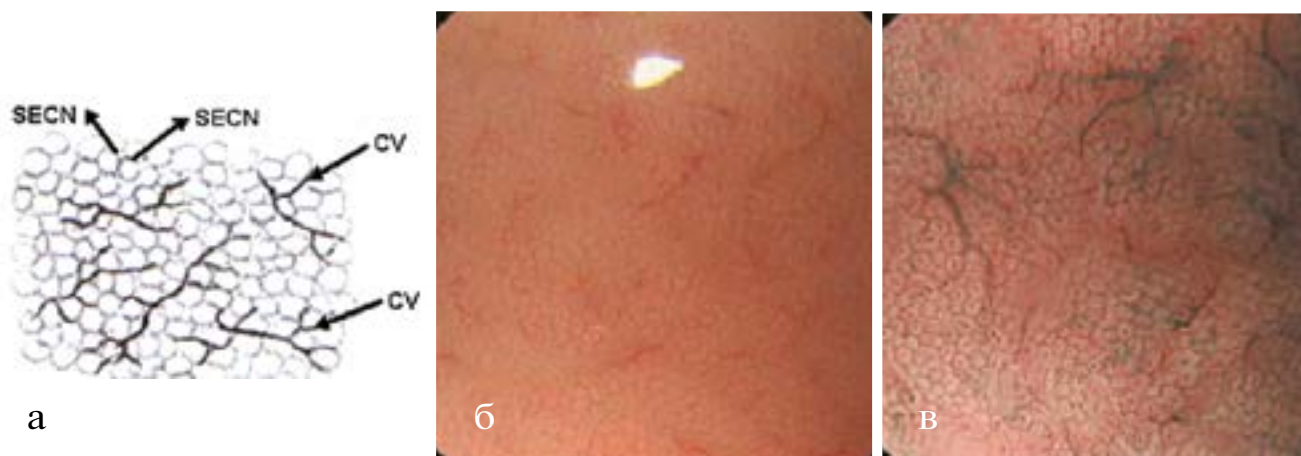
хорошо поглощаются гемоглобином. Таким образом, световые фильтры позволяют получить детальное изображение сосудистого рисунка тканей, его изменений, характерных для патологических участков воспалительного генеза, а также для предраковых заболеваний и ранних форм рака. Кроме этого, новая эндоскопическая система повышает контрастность изображения, что создает эффект виртуальной хромоскопии. С технической точки зрения применение функции узкого спектра света в желудке без оптического увеличения нецелесообразно в связи с тем, что получаемое изображение оказывается слишком темным и «шумным». Это происходит из-за того, что при растяжении стенок желудка воздухом во время исследования его просвет становится слишком большим. Поэтому гораздо важнее и актуальнее проводить исследование в узком спектре света совместно с увеличением [25]. Первоначально хромоскопия и эндоскопия в узком спектре света в комбинации с увеличением применялись для оценки раннего рака желудка перед эндоскопической резекцией слизистой оболочки. С дальнейшим внедрением этих технологий в клиническую практику методики оценки микрососудистой

архитектоники и микроструктуры поверхности слизистой оболочки стали успешно применяться для диагностики многих других патологических состояний желудка, таких как *H. pylori* ассоциированный гастрит, кишечная метаплазия, атрофия [26].

Нормальная слизистая оболочка желудка

В желудке выделяют четыре анатомических зоны: кардия, фундальный отдел (дно желудка), тело желудка, пилорический (антральный) отдел. Поверхность слизистой оболочки всех отделов желудка выстлана однослойным призматическим железистым эпителием. Для рельефа внутренней поверхности желудка характерно наличие трех видов образований – продольных желудочных складок, желудочных полей и желудочных ямочек. Желудочные складки (*plicae gastricae*) образованы слизистой оболочкой и подслизистой основой. Желудочные поля (*areae gastricae*) представляют собой отграниченные друг от друга бороздками участки слизистой оболочки. Они имеют многоугольную форму и размер поперечника от 1 до 16 мм. Наличие полей объясняется тем, что железы желудка располагаются груп-

Рисунок 6. а – рисунок (схема) субэпителиальной капиллярной сети (SECN) в виде пчелиных сот с коллекторными венулами (CV); б – нормальная слизистая оболочка тела желудка: эндоскопическое изображение поверхности слизистой оболочки с увеличением изображения: субэпителиальный капиллярный рисунок в виде пчелиных сот с коллекторными венулами; в – эндоскопия с увеличением изображения в узкоспектральном световом режиме: более отчетливо видны желудочные ямки округлой или овальной формы, сосудистый рисунок.



пами, отделенными друг от друга прослойками соединительной ткани. Поверхностно лежащие вены в этих прослойках просвечивают в виде красноватых линий, выделяя границы между полями. Желудочные ямки (*foveolae gastricae*) – это углубления эпителия в собственной пластинке слизистой оболочки. Они встречаются по всей поверхности желудка. Число ямок в желудке достигает почти трех миллионов. Желудочные ямки имеют микроскопические размеры, но величина их неодинакова в различных отделах желудка. В кардиальном отделе и теле желудка их глубина составляет всего 1/4 толщины слизистой оболочки. В пилорической части желудка ямки более глубокие. Они занимают около половины толщины всей слизистой оболочки [27]. При обычном эндоскопическом исследовании нормальная слизистая оболочка желудка розовато-красного цвета, ее цвет зависит от степени васкуляризации и растяжения – чем больше растяжение, тем бледнее слизистая оболочка. Слизистая оболочка имеет мелкозернистую поверхность благодаря наличию желудочных полей (рис. 4) [28].

Применение узкоспектральной эндоскопии в комбинации с оптическим

увеличением изображения позволяет дифференцировать патологические изменения, которые при обычной эндоскопии не могут быть выявлены. Однако следует отметить, что применение этих технологий не может полностью обеспечить различие абсолютно нормальной слизистой оболочки от гастрита с минимальными изменениями. При осмотре слизистой оболочки с увеличением оцениваются две основные характеристики – микроструктура поверхности слизистой оболочки (ямочный рисунок – *pit pattern*) и микрососудистая структура (рисунок субэпителиальной капиллярной сети (*subepithelial capillary network* – *SECN*)).

Более тридцати лет назад Sakaki предложил классификацию типов рисунка слизистой оболочки желудка при использовании фиброскопа с увеличением в 30 раз. Согласно этой классификации (рис. 5), выделяют чистые типы (А, В, С, D) и смешанные типы (АВ, ВС, CD). Типы А и В соответствуют нормальной слизистой оболочке.

Дальнейшие изменения рисунка ямок свидетельствуют о более выраженных предопухольных изменениях, таких как атрофия и кишечная метаплазия (пока-

Рисунок 7. а – кольцеобразная субэпителиальная капиллярная сеть (SECN) в антральном отделе желудка; б – нормальная слизистая оболочка антрального отдела желудка: эндоскопическое изображение поверхности слизистой оболочки с увеличением изображения: кольцеобразный субэпителиальный капиллярный рисунок; в – эндоскопия с увеличением изображения в узкоспектральном световом режиме: более отчетливо определяется кольцеобразный субэпителиальный капиллярный рисунок и сетчатая микроструктура поверхности слизистой оболочки.



заны красной и синей полосами в нижней части рисунка). Для диспластических изменений и опухолевого процесса типы рисунка могут соответствовать С (полосатый тип) и D (нерегулярный, зернистый, ячеистый рисунок) типам рисунка.

Оценивая микрососудистую архитектуру в теле желудка, можно определить рисунок субэпителиальной капиллярной сети (SECN) в виде пчелиных сот (honeycomb-like network) с коллекторными венулами. Полигональные петли субэпителиальных капилляров окружают каждую желудочную ямку, формируя под эпителием сеть в виде пчелиных сот.

Далее ветви сосудистой сети сходятся в коллекторные венулы. При осмотре в узкоспектральном режиме с оптическим увеличением изображения микроструктура поверхности

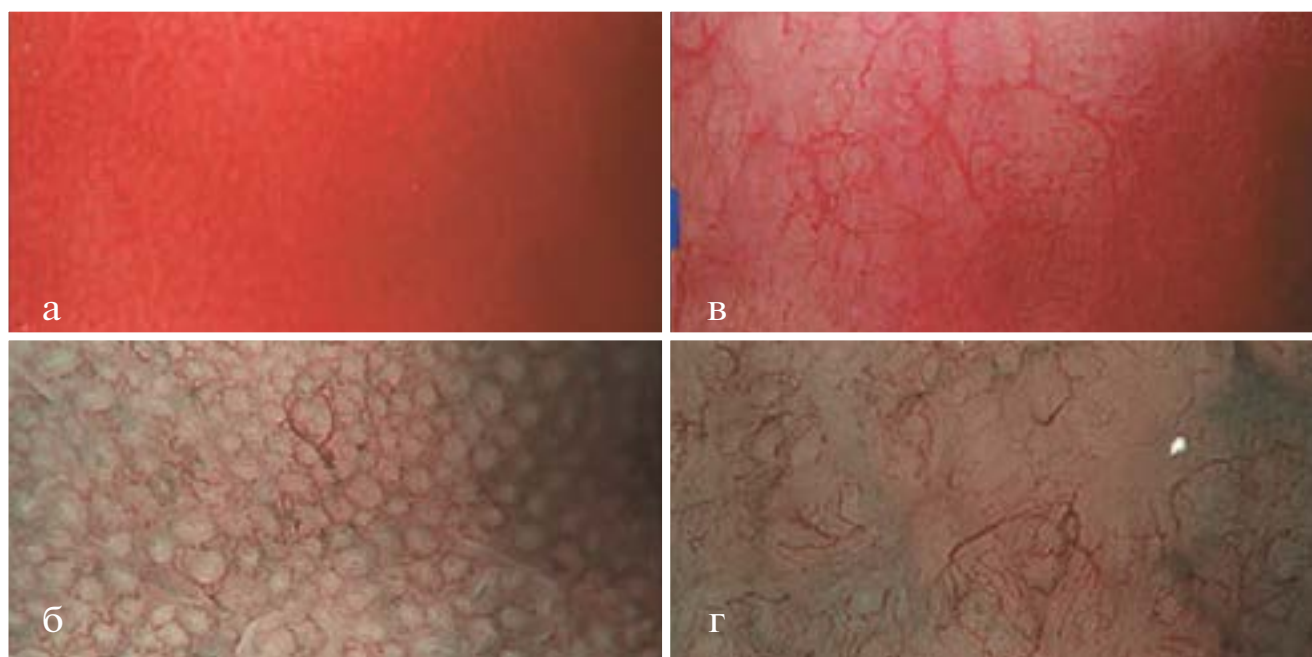
слизистой оболочки становится более отчетливой: определяются ямки округлой или овальной формы. Ямки гистологически соответствуют желудочным железам. Коллекторные венулы (CV) располагаются глубже, чем субэпителиальная капиллярная сеть, поэтому при осмотре в узком спектре света имеют более насыщенный зеленый цвет.

Так как в режиме NBI участки с большей васкуляризацией становятся темными, наблюдается специфическая картина слизистой оболочки тела желудка: светлые участки окружены темным ободком [29] (рис.6).

Правильная форма и взаиморасположение сосудов и структур слизистой оболочки являются наиболее важными ее характеристиками для дифференцировки нормальной и патологически измененной слизистой оболочкой желудка.

Рисунок 8. а, б – для *H. pylori* ассоциированного гастрита характерна неправильная нерегулярная микроструктура поверхности с уменьшением выраженности капиллярной сети в отличие от нормальной слизистой оболочки с правильной регулярной микроструктурой и микрососудистой архитектурой; эндоскопическая картина с оптическим увеличением изображения и с применением узкоспектрального режима:

б – правильный рисунок поверхности эпителия имеет вид пчелиных сот без регулярных коллекторных венул (CV), определяются округлые, овальные или тубулярные ямки правильной формы и взаиморасположения; в, г – при атрофическом *H. pylori* ассоциированном гастрите увеличительная эндоскопия в узкоспектральном режиме позволяет определить расширенные ямки (белого цвета), окруженные эритемой; при атрофии происходит утрата правильного субэпителиального капиллярного рисунка (SECN), неправильные коллекторные вены (CV), нерегулярный ямочный рисунок или отсутствие ямочного рисунка.



Нормальная слизистая оболочка в антральном отделе

Слизистая оболочка антрального отдела желудка имеет другую картину. При исследовании микрососудистой архитектоники определяется кольцеобразная (coil-shaped) субэпителиальная капиллярная сеть. Коллекторные венулы визуализируются реже, так как они находятся в более глубоких частях собственной пластинки, в отличие от тела желудка. Ямки имеют линейный или сетчатый рисунок. Каждый субэпителиальный капилляр расположен в апикальной части желудочной ямки в виде кольца, которое разделяется линейными или сетчатыми бороздками. В отличие от слизистой оболочки тела желудка, в антральном отделе более темные участки окружены светлым ободком (рис. 7). По размерам эти структуры в антральном отделе больше, чем в теле желудка.

При увеличительной эндоскопии *H.pylori* ассоциированный гастрит с выраженными воспалительными изменениями имеет специфическую картину: микрососудистая архитектоника — в теле желудка определяется субэпителиальный капиллярный рисунок в виде пчелиных сот с правильными округлыми, овальными или тубулярными ямками, но без коллекторных

венул. Возможна и другая эндоскопическая картина: расширенные белые ямки, окруженные эритемой с потерей нормального субэпителиального капиллярного рисунка и коллекторных венул. В антральном отделе определяется нерегулярный ямочный рисунок с потерей нормального субэпителиального капиллярного рисунка.

При атрофических изменениях возникает утрата тонких структур слизистой оболочки (нормального субэпителиального капиллярного рисунка и округлых ямок) с нерегулярным расположением коллекторных венул и растянутых микрососудов. Определяется плоский или бесструктурный тип микроструктуры поверхности слизистой оболочки, который характеризуется отсутствием ямочного рисунка. Изменения сосудистого рисунка коррелируют со степенью атрофии слизистой оболочки [30] (рис. 8).

Кишечная метаплазия — один из главных маркеров атрофического *H.pylori* ассоциированного гастрита. В эндоскопической диагностике кишечной метаплазии широко используется хромокопия с метиленовым синим. Этот краситель активно поглощается клетками тонкой и толстой кишки, окрашивая очаги кишечной метаплазии в синий цвет. При комбинированном использовании увеличительной эндо-

Рисунок 9. Диагностика и характеристика очагов кишечной метаплазии эпителия с помощью узкоспектральной и увеличительной (x100) эндоскопии: а — множественные очаги кишечной метаплазии антрального отдела желудка у пациента с *H.pylori* ассоциированным атрофическим гастритом; б — участок кишечной метаплазии при осмотре в стандартном режиме (белый свет) с оптическим 100-кратным увеличением изображения; в — узкоспектральная эндоскопия с оптическим 100-кратным увеличением изображения позволяет определить в участках кишечной метаплазии характерные гребни серо-голубого цвета, тонкие голубые линии с серым оттенком, патологических изменений сосудистого рисунка нет.



скопии и узкоспектральной эндоскопии в участках кишечной метаплазии определяются характерные гребни серо-голубого цвета, тонкие голубые линии с серым оттенком. Щеточная каемка клеток кишечной метаплазии имеет ресниччатую поверхность, при отражении от поверхности участков метаплазии световой волны короткой длины (400–430 нм) и возникает подобная специфическая эндоскопическая картина (рис. 9).

Дисплазия эпителия желудка

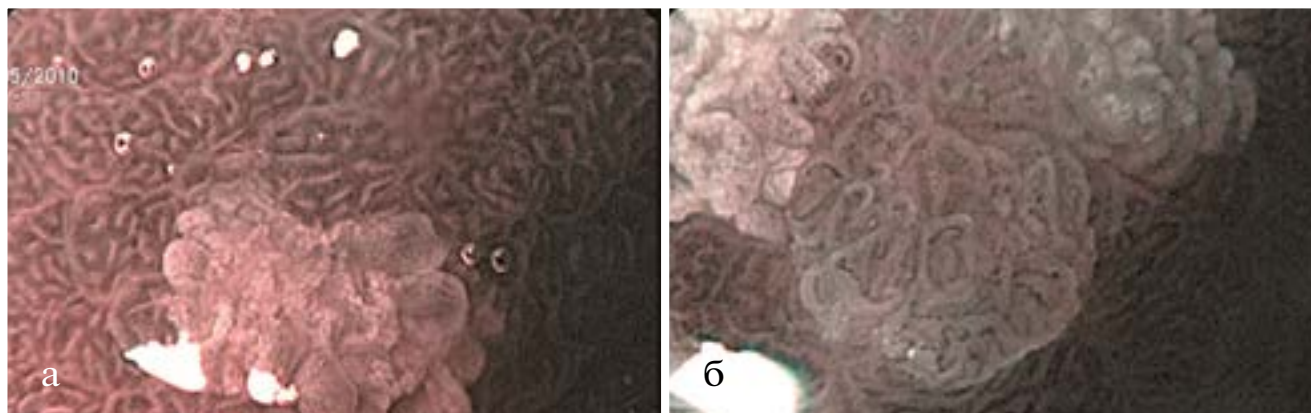
Согласно рекомендациям Международного комитета ВОЗ по гистологической классификации предраковых заболеваний желудка (1978), под дисплазией понимают гистологические изменения эпителия, предшествующие развитию рака. Она может наблюдаться как в покровно-ямочном и шеечном, так и в метаплазированном эпителии кишечного типа слизистой оболочки желудка при *H. pylori* ассоциированном гастрите. Для дисплазии эпителия характерны нарушение структуры слизистой оболочки, клеточная атипия и снижение дифференцировки клеток. Признаками нарушения структуры слизистой оболочки являются нарушение формы желез, их ветвление, почкование, тесное расположение. Клеточная атипия эпителия проявляется полиморфизмом, гиперхромностью ядер, увеличе-

нием ядерно-цитоплазматического отношения; признаками снижения степени дифференцировки клеток являются уменьшение секреции, исчезновение дифференцированных клеток (главных, париетальных и других), возможно уменьшение числа бокаловидных и панетовских клеток. В зависимости от выраженности этих проявлений выделяют слабую, умеренную и тяжелую степени дисплазии. Очаги дисплазии, так же как и кишечная метаплазия, хорошо окрашиваются метиленовым синим, а также могут быть эффективно диагностированы при использовании узкоспектрального режима эндоскопического осмотра в комбинации с оптическим более чем 100-кратным увеличением изображения. При использовании такого комбинированного режима детальной диагностики очаги дисплазии эпителия, расположенные на фоне метаплазии характеризуются нарушением регулярности ямок эпителия, неправильным взаиморасположением ворсинчатых структур, патологическими изменениями сосудистого рисунка (рис. 10).

Заключение

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по эпидемиологическим данным инфицированы более 70–80% взрос-

Рисунок 10. Диагностика и характеристика очагов кишечной метаплазии и дисплазии эпителия с помощью узкоспектральной и увеличительной (x100) эндоскопии: а – очаг кишечной метаплазии на фоне *H. pylori* ассоциированного гастрита; б – в центральной части другого участка кишечной метаплазии диагностирована зона дисплазии, для которой характерно нарушение регулярности ямок эпителия, неправильное взаиморасположение ворсинчатых структур, патологические изменения сосудистого рисунка.



лого населения. Методы диагностики инфекции *H. pylori* делятся на инвазивные, требующие проведения эндоскопического исследования, и неинвазивные.

Используемые методики могут быть прямыми, позволяющими непосредственно визуализировать возбудителя (исследование культуры, гистологическое и микроскопическое определение микроорганизма, выявление ДНК или антигена микроорганизма), или непрямые – косвенно указывающими на возможность присутствия возбудителя в организме пациента (определение уреазной активности, определение антител). Выбор теста зависит в большой степени от его доступности и стоимости и включает различие между методами в возможности определения заболевания и использования результатов для подтверждения эрадикации.

Согласно новым европейским рекомендациям (Маастрихт 4), одним из условий достоверности применяемых методов диагностики инфекции *H. pylori*, включающей использование бактериологического, гистологического методов, быстрого уреазного и дыхательного тестов, а также определения ДНК или антигена бактерий в кале, является прекращение приема ингибиторов протонной помпы как минимум за две недели перед тестированием. Если это невозможно, может быть проведена серологическая диагностика. *H. pylori* практически у всех инфицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в гастродуоденальной слизистой оболочке, которые и представляют собой собственно субстрат гастрита. *H. pylori* ассоциированный гастрит – наиболее распространенный вариант гастрита. Другие особые формы гастрита составляют не более 10%, среди которых 5% – аутоиммунный гастрит.

Таким образом, воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *H. pylori*, составляет 90% среди всех форм гастритов. Хронический гастрит рассматривается как одно из важных звеньев в цепи процессов, приводящих к развитию предраковых изменений слизистой оболочки и в конечном итоге к аденокарциноме желудка. Своевременная диагностика и лечение этих патологических процессов крайне важны для определения методов их своевременного лечения. ■

Литература

1. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – с. 265–280.
2. Анкудинова С. А., Заречнова Н. Н., Кибарова Г. Р. Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите у лиц молодого возраста. Вестник КРСУ. 2008. Том 8. № 4 с. 83–87
3. Ивашкин В. Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? // *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии* / Под ред. В. Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т. Л. Лапиной. – М.: Триада-Х, 1999. – с. 81–87.
4. Steer H. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639–646.
5. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 12731–12734.
6. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Int J Syst Evol Microbiol* 1989; 39: 397–405.
7. Forman D. *Helicobacter pylori: the gastric cancer problem*. *Gut*. 1998 July; 43(Suppl 1): S33–S34.
8. IARC. Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter Pylori*, Vol. 61. Lyon, France: IARC, 1994.
9. Щербачев П. Л. Эпидемиология инфекции *H. pylori*. В: *Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии*. В. Т. Ивашкин, Ф. Мегро, Т. Л. Лапина. Триада-Х. – Москва. – 1999, 14–20.
10. Kikuchi S. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2002; 5 (1): 6–15.
11. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784–789.
12. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: Clinical, histological and ultrastructural findings. *Gut* 1991; 32: 137–40.

13. Ruge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631–636.
14. Ruge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, Genta RM, Graham DY, Hattori T, Malfertheiner P. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008; 40: 650–658.
15. Пасечников В. Д., Чуков С. З., Бакланова О. А. Эрадикация *Helicobacter pylori* как мера профилактики развития предраковых изменений слизистой оболочки желудка. *Consilium Medicum* том 10, №8 2008.
16. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Новая классификация хронического гастрита. – Омск: Д-Графикс, 2009. – с. 4–7.
17. Пасечников В. Д., Чуков С. З. Доказательства *H. Pylori* ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка // *Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол.* – 2006. – Т. 16. – № 5. – с. 82–90.
18. Маев И. В., Мельникова Е. В., Крюкова Т. В., Кашин С. В., Надежин А. С. Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2009, № 6, с. 30–34.
19. Tomb J, White O, Kerlavage A et al. (1997). The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 388 (6642): 539–47.
20. Момыналиев К. Т. Геномно-протеомная характеристика варибельности *Helicobacter pylori*. Автореферат дисс. доктора биологических наук. Москва – 2009, с. 20–25.
21. Blaser MJ. Intrastrain differences in *Helicobacter pylori*: a key question in mucosal damage? *Ann Med.* 1995 Oct; 27 (5): 559–563.
22. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1997 Jun; 40 (6): 701–703.
23. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med.* 1996 May 20; 100 (5A): 2S–11S.
24. Okuyama Y, Takemoto T, Tsuneoka K et al. Specially designed gastroscope for magnified observation. *Gastroenterol. Endosc.* 1967; 9: 42–3 (in Japanese).
25. *Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging/* edited by Jonathan Cohen. – 1st ed. – Oxford; Massachusetts; Victoria.: Blackwell Publishing, 2007. – 318 p.
26. High-resolution and high-magnification endoscopes TECHNOLOGY STATUS EVALUATION REPORT American Society for Gastrointestinal Endoscopy Volume 69, No. 3: 2009 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 399–407.
27. Гистология: учебник Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др.; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной – 5-е изд, перераб. и доп., М.: Медицина, 1999 – 744 с.: ил.
28. Терминология определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта: эндоскопия пищеварительного тракта: номенклатура OMED/ Зденек Маржатка. При сотрудничестве комитета по терминологии OMED. Введ.: Б. К. Поддубный. Изд. на русском языке: Е. Д. Федоров. – 3. переработ. и доп., 1. русское изд. Бад-Хомбург; Мадрид; Ингвуд; Нью-Джерси.: Издательство Нормед., 1996.
29. Bansal A., Ulusarac O., Mathur S., Sharma P. Correlation between narrow band imaging and nonneoplastic gastric pathology: a pilot feasibility trial. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY*, Vol 67, No. 2 : 2008, p. 210–216.
30. George C. Narrow-Band Imaging Endoscopy for Diagnosis of Malignant and Premalignant Gastrointestinal Lesions *J Gastrointest Liver Dis March* 2006 Vol.15 No.1, 77–82.

АЛЬГЕРОН®

цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа*
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа
- 📍 Длительная циркуляция интерферона альфа в крови за счет стабильной связи с молекулой полиэтиленгликоля**
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность**

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа 2-b).

Рег. удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013 г.

Показания: Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе и с клинически стабильной ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/хронический гепатит С, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Противопоказания и отсительные противопоказания: Повышенная чувствительность или непереносимость любых компонентов препарата Альгерон® или рибавирина. Декомпенсированный цирроз печени. Аутоиммунные заболевания. Декомпенсированные заболевания щитовидной железы. Эпилепсия и/или заболевания ЦНС. Тяжелые соматические и психические заболевания. Злокачественные новообразования. Гемоглобинопатии. Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. Выраженное угнетение костномозгового кроветворения. Одновременный прием с телиокудином, милелотоксицидными препаратами. Нарушения, связанные со свертывающей системой крови. При ВИЧ-инфекции — число CD4+ клеток менее 200 в мкл или менее 100 при вирусной нагрузке более 5000 копий/мл

Способ применения и дозы: При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

Срок годности: 2 года

Фармакотерапевтическая группа: Цитокины. Код АТХ: L03AB14.

Побочные реакции: Аллергические реакции: возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессия, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С могут наблюдаться зубная боль, заторможенность, апатия, галлюцинации, гипомания, боль в спине, желтушность кожи.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Для получения дополнительной информации о противопоказаниях и побочных реакциях обратитесь к инструкции по медицинскому применению.

* Препарат охраняется патентом RU 2447083, опубликованным 10.04.2012 г.

** Данные по изучению физико-химических и фармакокинетических свойств молекулы цепэгинтерферон альфа-2b

BIOCAD
Biotechnology Company¹

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна
ул. Связи, д. 34, лит. А, тел.: 8 (812) 380-49-33,
biocad@biocad.ru, www.biocad.ru

¹ Биотехнологическая компания

НОВЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

С. К. СОЛОВЬЕВ, д. м. н., профессор, главный ревматолог
АО «Группа компаний «Медси»;

А. А. МЕСНЯНКИНА, младший научный сотрудник лабора-
тории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А.
Насоновой;

Е. Н. АЛЕКСАНДРОВА, д. м. н., профессор, руководитель лабо-
ратории иммунологии и молекулярной биологии ревматических
заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой;

А. П. АЛЕКСАНКИН, кандидат биологических наук, младший
научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной
биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А.
Насоновой;

Е. А. АСЕЕВА, к. м. н., старший научный сотрудник лабора-
тории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А.
Насоновой;

Е. Л. НАСОНОВ, д. м. н., профессор, академик РАМН, директор
ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Резюме

Цель: определить эффективность двойной анти-В-клеточной терапии у пациентов с активной системной красной волчанкой (СКВ).

Методы: наблюдались три пациента с достоверной СКВ, которые получали ритуксимаб (РТМ) в дозе 500–1000 мг, через три месяца после окончания инфузий РТМ назначался белимумаб (БЛМ) из расчета 10 мг/кг один раз в месяц, всего восемь инфузий. Срок наблюдения — один год. Исходно и затем каждые три месяца проводилась оценка эффективности и переносимости терапии, концентрация аутоантител, комплемента и субпопуляций В-лимфоцитов.

Результаты: на фоне двойной анти-В-клеточной терапии наблюдалось значи-

тельное клиническое улучшение, не отмечалось признаков рецидива СКВ за весь период наблюдения, достигнута нормализация уровня лабораторных маркеров активности заболевания (концентрация антител к нативной (н) ДНК, С3, С4 компонентов комплемента), а также стойкая деплеция аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток. У всех пациентов удалось снизить дозу глюкокортикоидов (ГК) до 7,5 мг/сутки в пересчете на преднизолон ко второму месяцу после завершения терапии.

Заключение: двойная анти-В-клеточная терапия является новым перспективным методом лечения активной СКВ. Применение такой схемы способствует быстрому подавлению активности заболевания и длительному сохранению полученного эффекта, уменьшению риска развития

тяжелых необратимых органных повреждений за счет снижения дозы ГК до минимальной.

Введение

В течение нескольких десятилетий основным методом лечения СКВ оставалось назначение глюкокортикоидов (ГК) и цитостатиков (ЦТ). Применение комбинированной терапии ГК и ЦТ способствовало уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [1]. Однако, несмотря на изменение характера течения СКВ и улучшение жизненного прогноза, назначение массивных доз ГК для купирования обострения и многолетнее применение средних доз с целью поддержания низкой активности привело к нарастанию числа необратимых органных повреждений и значительному снижению качества жизни больных [2, 3].

В 2014 году группой ведущих ревматологов мира была сформулирована концепция современной терапии СКВ, целью которой является не только увеличение продолжительности жизни, но и достижение ремиссии/минимальной активности, предотвращение развития необратимых органных повреждений, улучшение качества жизни, минимизация дозы ГК, а при возможности их полная отмена [4, 5]. В связи с этим заманчивые перспективы «стероидозамещения» открывает эра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Первым ГИБП, с успехом применяемым в лечении СКВ, является Ритуксимаб (РТМ), назначение которого при высокой активности, поражении центральной нервной системы (ЦНС) и наличием нефрита оказалось высоко эффективным и мало токсичным [6, 7].

В 2010 году после завершения клинических исследований комиссией по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA США) был зарегистрирован Белимумаб (БЛМ) — первый ГИБП, разработанный для лечения СКВ [8]. Результаты

клинических исследований и данные применения БЛМ в реальной клинической практике позволяют рекомендовать этот препарат для лечения больных СКВ с высокой и средней степенью активности, с преимущественным поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, с высокой иммунологической активностью. Терапия БЛМ обеспечивает не только подавление активности, но и стойкую ремиссию или низкую активность, а также возможность максимального снижения ежедневной дозы и даже отмены ГК [9, 10, 11].

Таким образом, важным элементом в совершенствовании терапии СКВ является разработка наиболее эффективных методов лечения, ориентированных не только на продление жизни больных, но и улучшение ее качества, восстановление активности и работоспособности. Для выполнения поставленных задач существуют два пути — создание новых таргетных препаратов и формирование принципиально новых схем терапии. Такая схема может включать последовательное применение двух ГИБП — быстрое снижение активности СКВ с помощью РТМ с последующим назначением БЛМ с целью поддержания эффекта и достижения ремиссии.

Перспективы такого лечения могут быть раскрыты благодаря детальному изучению механизмов действия препаратов и особенностей патогенетических факторов (субпопуляций В-лимфоцитов, B_{Ly}S), на которые ориентирован каждый ГИБП. Так, известно, что у больных СКВ после применения РТМ, как правило, развивается деплеция В-лимфоцитов (CD20) с последующим существенным повышением в сыворотке крови концентрации B_{ly}S (BAFF) — основной мишени для БЛМ [12]. В недавно опубликованной работе L. M. Carter и соавт. [13] установлено, что после терапии РТМ наблюдается повышение уровня BAFF, полученные данные служат теоретическим обоснованием для проведения двойной анти-В-клеточной терапии у больных СКВ.

Мы представляем описание случаев комбинированной анти-В-клеточной терапии у трех пациенток с СКВ высокой

степени активности, которые наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. На первом этапе в качестве индукционной терапии назначался РТМ 1000 мг с последующим (через три месяца) переходом на поддерживающее лечение БЛМ по стандартной схеме: 10 мг/кг один раз в месяц в течение восьми месяцев. Срок наблюдения составил один год. При поступлении и на каждом визите оценивалась активность СКВ по SLEDAI-2K по следующему принципу: нет активности (SLEDAI 0 баллов), низкая (SLEDAI 1–5 баллов), средняя (SLEDAI 6–10 баллов), высокая (SLEDAI 11–19 баллов) и очень высокая активность (SLEDAI более 20 баллов), определялся индекс повреждения SLICC (ИП SLICC). Исходно и затем каждые три месяца всем пациенткам

проводилось стандартное исследование общего анализа мочи, крови, иммунологических маркеров СКВ (антинуклеарного фактора (АНФ), антител (ат) к нДНК, С3 и С4 компонентов комплемента), а также специфическое исследование субпопуляций В-лимфоцитов в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Субпопуляции В-клеток определялись методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием панели моноклональных антител к поверхностным мембранным маркерам В-лимфоцитов. Оценку результатов четырехцветного окрашивания В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре Beckman Coulter NAVIOS (Beckman Coulter,

Таблица 1. Молекулярные маркеры субпопуляций В-лимфоцитов

Субпопуляции В-лимфоцитов	Молекулярные маркеры	Норма, %	Норма, $\times 10^9/\text{л}$
В-лимфоциты CD 19+	CD19+	8,7 [3,4–14,3]	0,2 (0,1–0,3)
Наивные (зрелые) В-лимфоциты	CD19+CD27-IgD+	64,5 [51,0–78,9]	0,1 [0,03–0,2]
В-клетки памяти	CD19+CD27+	2,2 [0,6–4,7]	0,004 (0,0004–0,01)
«Непереключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD+	8,4 [2,1–27,9]	0,01 [0,003–0,06]
«Переключенные» В-клетки памяти	CD19+CD27+IgD-	13,6 [4,3–27,1]	0,02 [0,01–0,1]
Плазматические клетки	CD19+CD38+	0,1 [0,003–0,2]	0,0001 [0–0,0003]
Плазмобласты	CD19+CD38+++IgD-CD27+CD20-	0,2 [0,1–0,7]	0,0003 [0,0001–0,001]
Транзиторные В-клетки	CD19+IgD+CD10+CD38++CD27-	0,07 [0–0,2]	0,0001 [0–0,0005]
Двойные негативные В-клетки	CD19+CD27-IgD-	13,7 [3,7–29,8]	0,02 [0,01–0,1]

США). Для каждого анализа подсчитано 50 000 событий. В-клеточные популяции идентифицировали с помощью программного обеспечения СХР (Beckman Coulter, США). При гейтировании по горизонтальной и вертикальной осям определяли процентное содержание лимфоцитов (CD45+) и В-клеток (CD19+), а на основании экспрессии поверхностных мембранных маркеров IgD, CD20, CD27, CD38, CD10 и CD138 проводили количественное измерение субпопуляций В-клеток (табл. 1) [14].

Пациентка Ф., 20 лет

Поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: «СКВ хронического (по началу) течения, высокой степени активности (SLEDAI2K-1) 6 баллов, с поражением кожи (эритематозные высыпания, эритема Гатчинсона), слизистых (множественное язвенное поражение слизистой мягкого, твердого неба, щек, губ, энантема, хейлит), генерализованный кожный и дигитальный васкулит (оскольчатые геморрагии, яркие ладонные, подошвенные капилляриты, синдром Рейно), полисерозиты (экссудативный перикардит, плеврит), иммунологические нарушения (ат к нДНК, снижение уровня С3, С4 компонентов комплемента), АНФ (+), ИП SLICC/ACR-1 (плевральный фиброз); синдром Шегрена, паренхиматозный паротит, выраженной стадии».

Сопутствующее заболевание: хронический пиелонефрит.

Заболела в 2011 году (в возрасте 16 лет), когда появились боли в суставах кистей, коленных, локтевых суставах, лихорадка до 39 °С, лимфаденопатия, что послужило поводом для госпитализации. При обследовании выявлена эритема в зоне бабочки, ладонные и подошвенные капилляриты, лимфаденопатия, экссудативный перикардит; ат к нДНК > 45 МЕ/мл (норма 0–20 МЕ/мл), АНФ (+), антитела к Ro (ат-Ro) > 600 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в пределах нормы, гемоглобин (Hb) 102 г/л, С-реактивный белок (СРБ) 53 мг/л (норма 0–5 мг/л), ревматоидный фактор (РФ)

586 МЕ/мл (норма 0–15 МЕ/мл). Госпитализирована в ревматологическое отделение НЦЗД РАМН в июле 2011 года.

Проводилось лечение: преднизолон 50 мг/сутки, пульс-терапия метипредом (суммарно 4,0 г), интраглобин 25 г, микофенолата мофетил (ММ) 2 г/сутки. На фоне терапии нормализовалась температура, уменьшилась выраженность артралгий, перикардита, проявлений капилляритов. После выписки дозу преднизолона постепенно снизила до 10 мг/сутки, продолжала прием ММ 2 г/сутки. В дальнейшем состояние оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявляла.

Для уточнения диагноза в феврале 2013 года впервые консультирована в ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой, диагноз СКВ подтвержден, выявлен сопутствующий синдром Шегрена (паренхиматозный паротит, выраженной стадии). В анализах: АНФ 1/640 h+sp, С4 0,09 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), С3 0,96 г/л (норма 0,9–1,8 г/л) ат-Ro > 200 Ед/мл, антитела к La (ат-La) 53,3 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл), РФ 44,9 МЕ/мл, криоглобулины 2+, ат к нДНК > 300 МЕ/мл, СРБ < 0,15 мг/л. Самочувствие оставалось удовлетворительным. Доза ММ была снижена до 1000 мг/сутки, добавлен гидроксихлорохин (ГХ) 200 мг/сутки, продолжала прием преднизолона.

В декабре 2013 года обострение СКВ – высокая иммунологическая активность (ат к нДНК > 300 МЕ/мл, РФ 68,7 МЕ/мл, АНФ 1/1280 h+sp), артралгии, субфебрилитет, анемия. Обсуждался вопрос о присоединении к лечению ГИБП, однако наличие обострения хронического пиелонефрита (лейкоцитурия, бактериурия) не позволило провести такую терапию. Пациентка выписана с рекомендациями продолжить прием преднизолона 10 мг/сутки, ММ 1500 мг/сутки, ГХ 400 мг/сутки. В связи с неэффективностью терапии ММ (по амбулаторной карте), препарат был отменен, к лечению добавлен азатиоприн 150 мг/сутки, который больная принимала в течение четырех месяцев (на фоне приема препарата развивается пятнисто-папулезная сыпь, что послужило поводом для отмены). В это же время впервые в общем анализе мочи (ОАМ) обнаружен белок 0,7 г/л – 1,7 г/л; лейко-

цигурия 4–8 п/з. От госпитализации пациентка отказалась.

В августе 2014 года – появление эритематозных высыпаний в области декольте, спины, плеч, энантемы твердого и мягкого неба, что послужило поводом для повторного обращения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Доза преднизолона увеличена с 10 до 30 мг/сутки, ГХ 200 мг/сутки, возобновлен прием ММ 2000 мг/сутки, назначен лозап 25 мг/сутки. В связи с высокой клинической и иммунологической активностью вновь обсуждался вопрос о назначении ГИБП, но терапия была отложена в связи с обострением хронического пиелонефрита. Однако в связи с сохраняющейся высокой активностью СКВ после курса антибактериальной терапии и полного купирования симптомов мочевого инфекции, проведены пять сеансов плазмафереза с синхронным введением после каждой процедуры солумедрола (500–500–250–250–250 мг соответственно) с кратковременным эффектом. Несмотря на проведение активной терапии (преднизолон 30 мг/сутки, ГХ 200 мг/сутки, ММ 2000 мг/сутки), прогрессировал генерализованный кожный и дигитальный васкулит (с поражением кожи лица, декольте, спины, плеч, ушей, стоп, ладоней) с образованием в области пальцев изъязвлений. Пациентка госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. При обследовании отмечена высокая иммунологическая активность АНФ 1/640, ат к нДНК 36,3 МЕ/мл, гипокломплементемия, В-лимфоциты – 14,4%, повышение процентного и абсолютного количества наивных В-клеток (69% – 0,2 X 10⁹/л), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (40,4% – 0,1 абс. кол-во), в меньшей степени плазматических клеток (11,3% – 0,03 абс. кол-во). Общая активность заболевания по SLEDAI-2K-16 баллов, в связи с чем 31 октября 2014 года инициирована терапия РТМ 1000 мг с премедикацией солумедролом 125 мг и последующим назначением дексаметазона 36 мг (суммарно 144 мг) и циклофосфана (ЦФ) 800–400–200 мг (суммарно 1400 мг) в течение четырех дней с перерывом в один-два дня. На фоне проводимой терапии достигнута полная деплеция В-лимфоцитов. Значительно умень-

шены явления васкулита.

С декабря 2014 года по апрель 2015 года доза преднизолона снижена с ПЗ с 25 мг до 15 мг в сутки, ежемесячно получала инфузии ЦФ в дозах 400–600 мг. Активность заболевания не нарастала, однако полностью купировать симптомы СКВ не удавалось: васкулит, эритематозные высыпания в области лица, живота, спины, энантемы слизистых и иммунологические изменения сохранялись (АНФ 1/640 h+sp, С3-0,41 г/л, С4-0,058 г/л, криопреципитины+3), SLEDAI-2K-14 баллов.

С января 2015 года (через три месяца после введения РТМ) на фоне терапии преднизолоном 15 мг/сутки и ежемесячных инфузий ЦФ по 400–600 мг инициирована терапия БЛМ по стандартной схеме с премедикацией солумедролом (250 мг за инфузию). К девятому месяцу наблюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (55,9% – 0,002 x 10⁹/л) и двойных негативных В-клеток памяти (11,8% – 0,0005 x 10⁹/л), наивных В-лимфоцитов (29,4% – 0,001 x 10⁹/л), а к девнадцатому месяцу также возросла доля «непереключенных» В-клеток памяти (28% – 0,003 x 10⁹/л). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне. К двенадцатому месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки наблюдается медикаментозная клиническая ремиссия СКВ, SLEDAI-2K-2 балла (за счет низкого уровня С3 компонента комплемента). Пациентка продолжает получать преднизолон в дозе 7,5 мг/сутки, лечение ЦФ и БЛМ прекращено (рис. 1, 2, 3, 4).

Пациентка С., 16 лет

Поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: «СКВ острого (по началу) течения». В анамнезе: поражение кожи (эритематозные высыпания), суставов (полиартрит, артралгии), гематологические нарушения (изолированная положительная проба Кумбса), иммунологические нарушения (ат к нДНК, снижение уровня С3, С4 компонентов комплемента), АНФ (+). Высокая активность по SLEDAI 2 K-10 баллов. ИП SLICC/ACR – 0.

С 2012 года стали беспокоить боли в суставах кистей, лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставах, в течение трех предшествующих лет — явления фотодерматита. В октябре 2014 года появился мигрирующий артрит мелких суставов кистей, крупных суставов, стойкие эритематозные высыпания в области лица и декольте.

В ноябре 2014 года госпитализирована в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, при обследовании ат к нДНК >300 МЕ/мл, АНФ 1/640h, С3 — 0,37 г/л, С4 — 0,022 г/л (содержание криопреципитинов, ат-Ro, ат-La, антител к кардиолипину (аКЛ) IgG/IgM, B2 гликопротеину (аB2-ГП) IgG/IgM — в пределах нормы), положительная проба Кумбса (+1, тепловые ан-титела). Данных за поражение почек, ЦНС, наличия васкулита не получено. Установлен диагноз СКВ, назначен метипред 12 мг в сутки, ГХ 200 мг в сутки. При определении субпопуляций В-клеток отмечено высокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов за счет наивных В-лимфоцитов (87,4% — 0,64 x10⁹/л), плазматических клеток (14% — 0,1 x10⁹/л), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (9,6% — 0,07x10⁹/л). В связи с высокой активностью заболевания, нежеланием пациентки принимать цитостатические препараты и увеличивать дозы ГК, инициирована терапия РТМ 500 мг с премедикацией солумедролом 250 мг к третьему месяцу наблюдения. На фоне терапии удалось полностью купировать клинические проявления заболевания, достигнута полная деплеция В-лимфоцитов, SLEDAI-2K-4 балла за счет сохранения минимальной иммунологической активности.

Для того чтобы обеспечить возможность дальнейшего снижения дозы ГК, в апреле 2015 года к лечению был добавлен БЛМ по стандартной схеме, всего выполнено восемь инфузий. К июню 2015 года доза метипреда снижена до 4 мг в сутки. К двенадцатому месяцу наблюдения после курса комбинированной анти-В-клеточной терапии у пациентки сохранялась медикаментозная ремиссия, SLEDAI-2K-2 балла (за счет сниженного уровня С3 компонента комплемента — 0,88г/л). Пациентка продолжает получать метипред 4 мг/сутки.

К шестому месяцу наблюдалась репопуляция В-лимфоцитов преимущественно за счет «переключенных» (61,9% — 0,007 x10⁹/л), наивных В-лимфоцитов (28,6% — 0,003 x10⁹/л). К девятому месяцу сохранялись высокие значения наивных В-клеток (54% — 0,006 x10⁹/л), а к двенадцатому месяцу возросло количество «непереключенных» (28,1% — 0,003 x10⁹/л) и «двойных негативных» (18,8% — 0,002x10⁹/л) В-клеток памяти с одновременным снижением доли «переключенных» В-лимфоцитов памяти (9,4% — 0,001 x10⁹/л). Количество плазматических клеток оставалось на низком уровне (рис. 1–4).

Пациентка Л., 20 лет

Поступила в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с диагнозом: «СКВ, хронического (по началу) течения, поражение кожи («бабочка», эритематозные высыпания, фотосенсибилизация, ливедо), слизистых (хейлит, энантема неба), суставов (артрит), серозных оболочек, иммунологические нарушения (ат к нДНК, снижение уровня С3 компонента комплемента АНФ+)». В анамнезе: конституциональные нарушения (субфебрильная температура, лимфаденопатия) средней степени активности (SLEDAI 2K-8 баллов). Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. ИП SLICC/ACR = 1 (ангиопатия сетчатки).

Пациентка болеет с марта 2007 года — фотосенсибилизация, «эритема-бабочка», сыпь на плечах, артрит межфаланговых суставов кистей, голеностопных суставов, ливедо нижних конечностей, субфебрилитет, повышенные уровни ат к нДНК, АНФ, ат-Ro, ат-La. Установлен диагноз СКВ (без поражения почек, ЦНС). С 2007 года находится на постоянной глюкокортикоидной терапии с максимальной дозой преднизолона 60 мг/сутки, минимальной 15 мг/сутки. При снижении дозы преднизолона до 15 мг/сутки отмечалось обострение кожных проявлений СКВ, гингивит, лимфаденопатия. В качестве базисной терапии получала ГХ 400 мг/сутки (с февраля 2012 года по настоящее время), азатиоприн (январь 2008 года — 50–100 мг/сутки, декабрь 2011 — февраль 2012 года —

50 мг/сутки, с января по декабрь 2013 года — 150 мг/сутки) с недостаточным эффектом, ММ 2г/сутки (январь 2014 года, с 09.04. по 06.2014 года) с недостаточным эффектом, метотрексат 10 мг/неделю (09.14 — 01.2015 года) (на фоне лечения отмечалось повышение уровня печеночных ферментов). В 2011 году проводилась пульс-терапия метипредом 1750 мг суммарно. Несмотря на проводимое лечение, наблюдались ежегодные обострения СКВ с преимущественным поражением кожи, суставов, слизистых полости рта. С 2012 года высыпания стали носить полиморфный характер: от мелкопапулезной до крупной сливающейся эритемы с образованием кольцевидных элементов (в области лица, декольте, живота, спины, на руках), что требовало увеличения дозы ГК до 30–60 мг в сутки (в пересчете на преднизолон) в сочетании с различными ЦТ. На фоне приема высоких доз ГК (более 30 мг/сутки) удавалось купировать кожные проявления СКВ.

С 2012 года наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Последнее обострение — с марта 2014 года, когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции ОРВИ вновь появились эритематозные высыпания >18% площади поверхности тела,

энантема полости рта, ливедо нижних конечностей, артрит, периодически лихорадка до 38,5 °С, отмечались гематологические нарушения (лейкопения). В анализах: ат к нДНК >300 МЕ/мл, АНФ 1/640h+sp, С3 — 0,42 г/л, С4 — 0,06 г/л, ат Ro > 200 Ед/мл, ат La > 200 Ед/мл, СРБ 2,7 мг/л, аКЛ IgG/IgM и волчаночный антикоагулянт в пределах нормы.

С учетом длительности приема высоких доз ГК, отсутствием возможности уменьшения дозы ниже 15 мг/сутки, недостаточным эффектом ЦТ и высоким риском развития необратимых органических повреждений у пациентки молодого возраста в апреле 2014 года решено начать терапию БЛМ из расчета 10 мг на кг массы тела (всего проведено семь инфузий). На фоне терапии клинические проявления СКВ полностью купировать не удавалось: сохранялись и рецидивировали высыпания, регистрировались эпизоды лихорадки, энантемы полости рта, ат к нДНК 42 МЕ/мл, АНФ 1/640, С3 0,59 г/л, С4 0,1 г/л. Продолжала прием метипреда 12 мг/сутки, к терапии добавлен метотрексат (в связи с увеличением содержания печеночных ферментов более чем в три раза выше нормы препарат отменен в январе 2015 года).

В декабре 2014 года в связи с сохраняющейся активностью СКВ и неэффективностью ранее

Рисунок 1. Динамика активности СКВ по индексу SLEDAI-2K пациенток Ф., С. и Л. Короткая пунктирная линия — введение РТМ, длинная пунктирная линия — начало лечения БЛМ

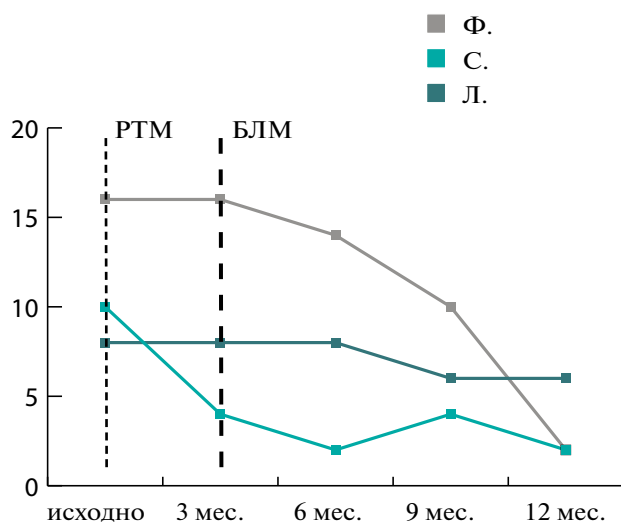


Рисунок 2. Динамика концентрации ат к нДНК в сыворотке крови у пациенток Ф., С. и Л. Короткая пунктирная линия — введение РТМ, длинная пунктирная линия — начало лечения БЛМ

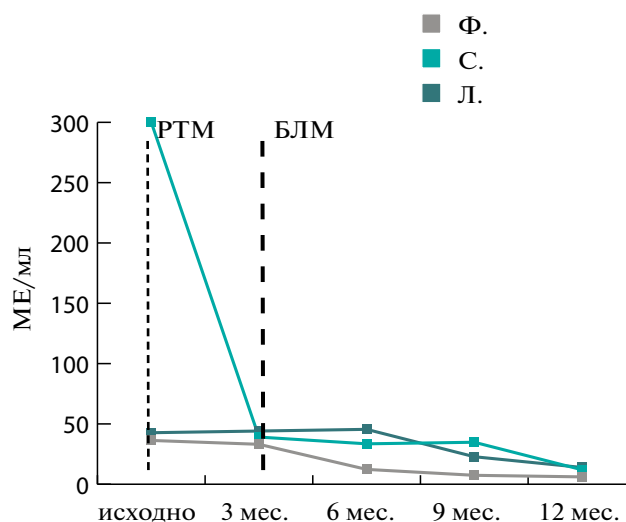
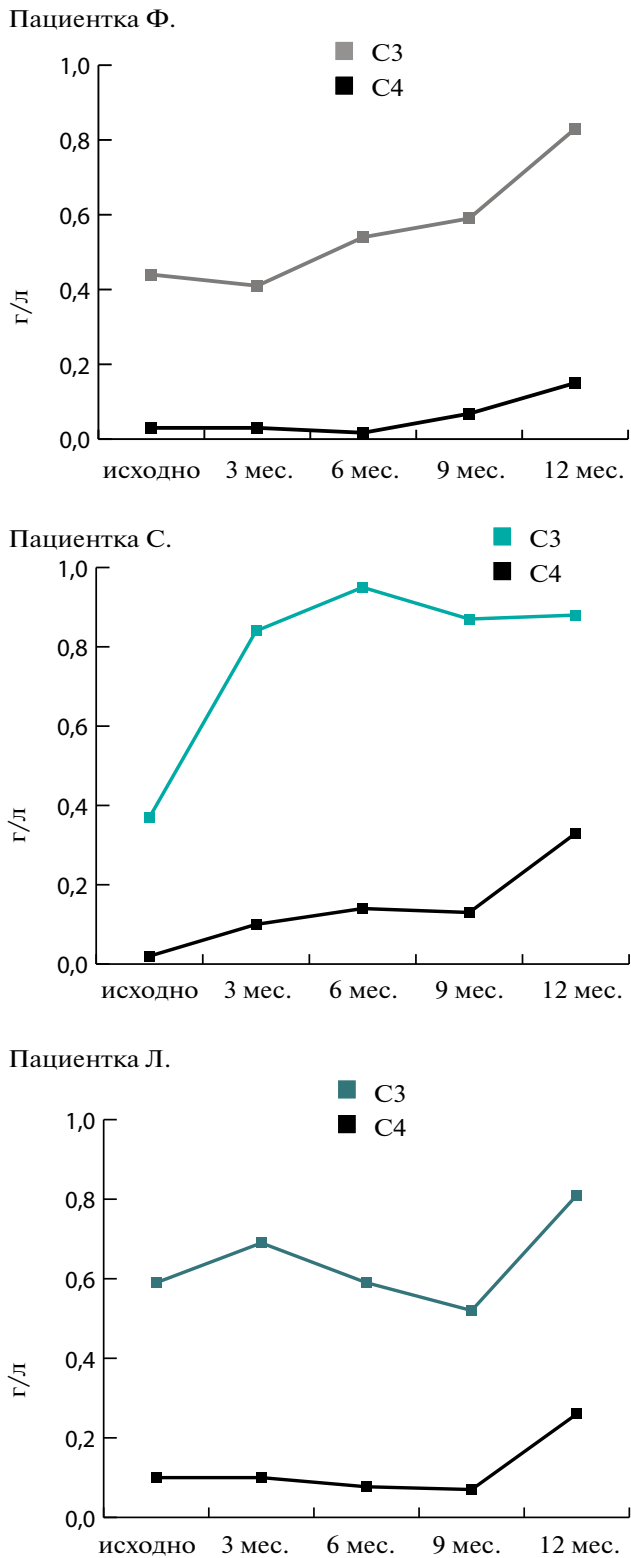


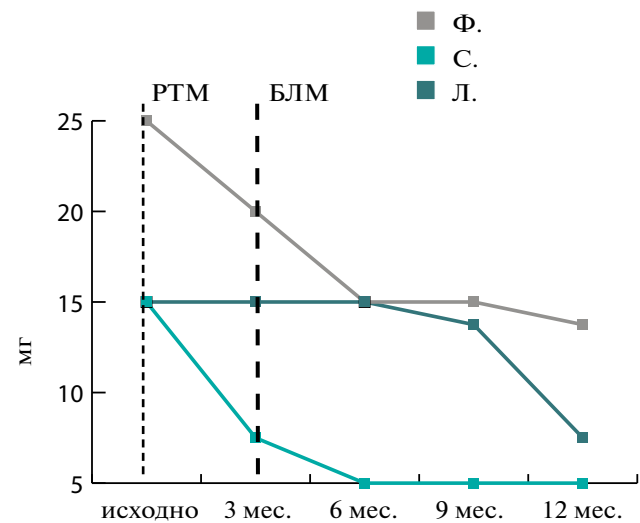
Рисунок 3. Динамика концентрации С3 и С4 компонентов комплемента пациенток Ф., С. и Л. на фоне двойной анти-В-клеточной терапии



проводимого лечения, было решено инициировать терапию РТМ 1000 мг с последующим продолжением терапии БЛМ по стандартной схеме. При обследовании отмечено невысокое процентное и абсолютное содержание общей популяции В-лимфоцитов (4,4%), наивных В-лимфоцитов (21,1% – $0,64 \times 10^9/\text{л}$), «переключенных» (30,5% – $0,03 \times 10^9/\text{л}$), двойных негативных В-лимфоцитов памяти (44,2% – $0,05 \times 10^9/\text{л}$). Через двенадцать месяцев после начала комбинированной анти-В-клеточной терапии наблюдалось снижение иммунологической активности (уменьшение количества ат к нДНК до 13,9 МЕ/мл, увеличение концентрации С3, С4 компонентов комплемента), нормализация гематологических показателей, достигнута частичная деплеция В-лимфоцитов, уменьшение выраженности высыпаний и энантемы неба. У пациентки сохраняется незначительная активность СКВ SLEDAI-2К. 6 баллов за счет высыпаний, энантемы и сниженного уровня С3 компонента комплемента (С3 – 0,81 г/л), снижена доза ГК с 3 таб/сутки до 1,5 таб/сутки. Обострений СКВ за год наблюдения не отмечалось (рис. 1 – 4).

Динамика субпопуляций В-лимфоцитов под влиянием двойной анти-В-клеточной терапии

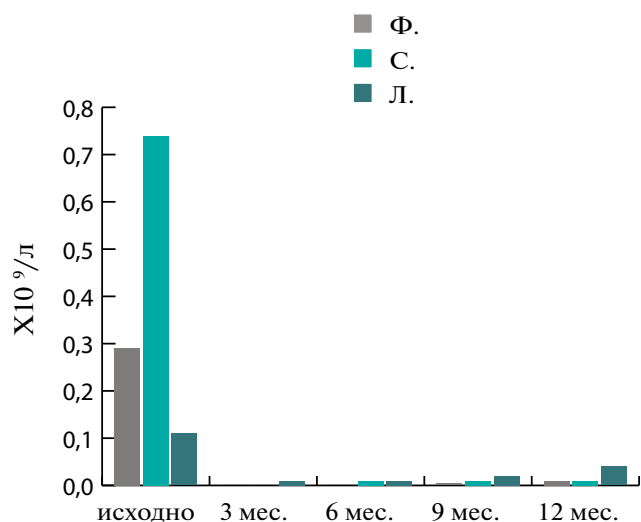
Рисунок 4. Лечение ГК в пересчете на преднизолон за год наблюдения. Короткая пунктирная линия – введение РТМ, длинная пунктирная линия – начало лечения БЛМ



Изначально количество наивных В-лимфоцитов и субпопуляций короткоживущих плазматических клеток было значительно выше у пациентки С., с дебютом СКВ, которая ранее не получала ГК, цитостатики и ГИБП. Одновременно с этим выявлялась высокая иммунологическая активность. Однако тяжелых органных поражений у данной пациентки не было.

Процентное распределение базальных уровней субпопуляций В-лимфоцитов, в целом, было одинаковым у пациенток Ф. и С. без предшествующей терапии ГИБП (рис. 5). К третьему месяцу у этих больных достигнута полная деплеция В-клеток с последующим их восстановлением через шесть и девять месяцев, преимущественно за счет наивных В-клеток, «переключенных» и «двойных негативных» В-лимфоцитов памяти. А к двенадцатому месяцу помимо вышеперечисленных изменений отмечено увеличение числа «непереключенных» В-лимфоцитов памяти. Количество плазматических клеток в течение всего года наблюдения оставалось низким. Раннее восстановление В-лимфоцитов после полной деплеции (через шесть месяцев) отмечено у пациентки С. с высоким базальным числом аутореактивных В-клеток. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после

Рисунок 5. Динамика CD 19+ В-лимфоцитов пациенток Ф., С. и Л. на фоне терапии ГИБП



начала наблюдения не достигал исходных значений (рис. 6, 7).

У пациентки Л. базальная популяция В-лимфоцитов была ниже, что обусловлено проведением до включения больной в наблюдение годичного курса лечения БЛМ, на фоне которого отмечалась положительная динамика лабораторных показателей без улучшения клинической картины. Несмотря на снижение числа В-клеток, полной их деплеции после одного курса РТМ достигнуть не удалось. Примечательно, что несмотря на проведение активной терапии, на протяжении двенадцати месяцев наблюдения сохранялись эритематозные высыпания и энантема слизистой рта, однако на фоне лечения отмечено уменьшение выраженности симптомов, а также полная нормализация клинических и иммунологических показателей крови.

Обсуждение и заключение

Механизмы действия РТМ и БЛМ различны и направлены на подавление определенных субпопуляций В-лимфоцитов. К РТМ чувствительны преимущественно наивные В-клетки и В-клетки памяти, имеющие на своей поверхности мембранные CD20 антигены. Эффективность такой терапии с иммунологической точки зрения оценивается по уровню и длительности В-клеточной деплеции [15]. Ряд исследований позволили выявить особенности течения заболевания, которые ассоциировались с динамикой уровней субпопуляций В-лимфоцитов. Так, было высказано предположение, что раннее восстановление числа В-клеток наблюдается у пациентов с изначально высоким их количеством [16], а репопуляция до определенных уровней отдельных субпопуляций В-лимфоцитов, в частности В-клеток памяти и плазматических клеток, коррелирует с ранним обострением СКВ [17]. Предиктором выраженного снижения концентрации антител к нДНК и увеличения концентрации С3 компонента комплемента у таких пациентов является отсутствие антител к RNP, Sm, Ro, La [18].

Примечательно, что у пациентов, получавших РТМ, одновременно с деплецией В-лимфоцитов через три-четыре месяца в плазме наблюдается существенное увеличение уровня BlyS [19].

БЛМ, блокируя BlyS, воздействует на транзиторные, наивные В-клетки и плазматические клетки, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител [20]. Кроме того, блокада BlyS может приводить к снижению выживаемости В-клеток в ростковых центрах лимфоидных органов, дифференцировки В-клеток памяти в аутоантителопродуцирующие клетки и синтеза провоспалительных цитокинов. Также хочется подчеркнуть, что лечение высокими дозами ГК способствует нормализации уровня BlyS в сыворотке крови. Попытки снижения дозы препарата у части больных могут приводить к рецидиву СКВ за счет увеличения концентрации BlyS. Назначение ингибиторов BlyS позволяет постепенно снизить дозу ГК с минимальным риском обострения заболевания [21].

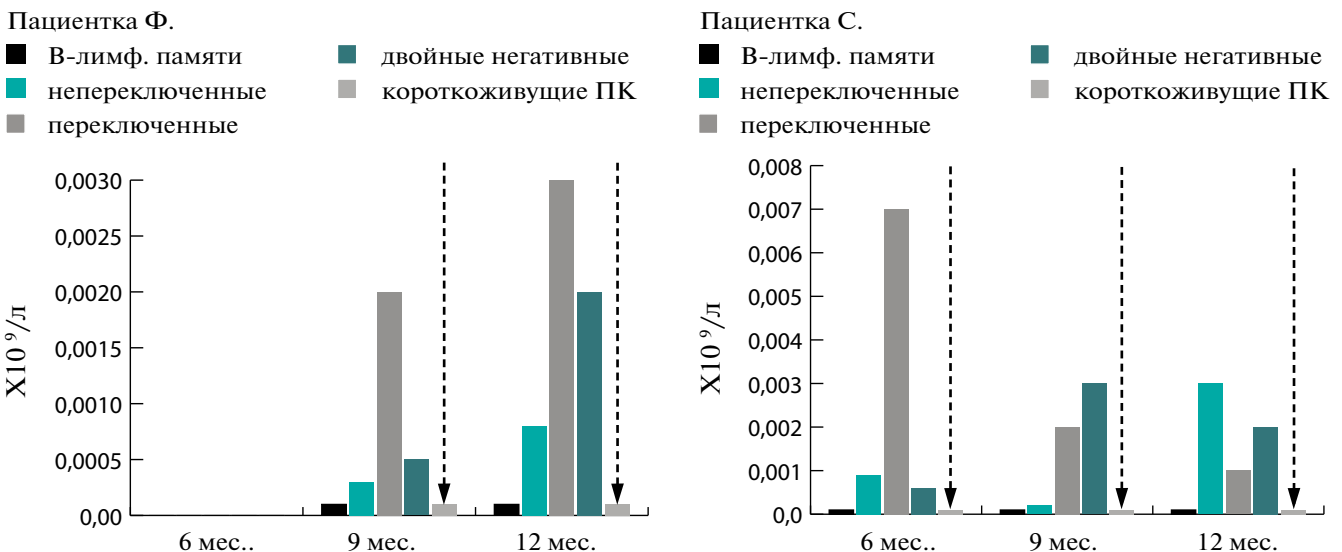
Таким образом, перекрывающие и дополняющие друг друга механизмы действия

РТМ и БЛМ могут способствовать более эффективному подавлению аутореактивных В-клеток, снижению выработки широкого спектра аутоантител, длительному поддержанию достигнутого эффекта.

Поскольку оба ГИБП тем или иным образом направлены на подавление аутореактивных В-лимфоцитов, лечение с последовательным применением РТМ и БЛМ названы двойной анти-В-клеточной терапией.

О предполагаемой эффективности двойной анти-В-клеточной терапии сообщают WeiYu Lin и соавт. [22], которые в экспериментах на (NZB/NZW)F1 мышах после лечения отмечали лучший эффект по сравнению с монотерапией. На основании проведенных исследований высказано предположение, что такая терапия обеспечивает значительное улучшение течения и выживаемости при СКВ за счет наиболее эффективной деплеции тканевых и циркулирующих аутореактивных В-клеток, включая В-клетки маргинальной зоны, плазмобласты и плазматические клетки, что способствует снижению выработки аутоантител и уменьшению инфильтрации почек активированными Т-клетками.

Рисунок 6. Динамика В-лимфоцитов памяти и короткоживущих плазматических клеток через 6–12 месяцев после начала терапии. Пациенты Ф. и С. Уровень плазматических клеток после начала репопуляции оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)



Теоретические предпосылки возможности комбинации РТМ и БЛМ при СКВ уже находят свое применение в реальной клинической практике. Так, Kraaij T и Huizinga TW [23] представили два клинических случая, где пациентам с явлениями люпус-нефрита (суточная протеинурия 8 и 9,8 г/сутки соответственно) была выполнена инфузия РТМ с последующим назначением БЛМ. На этом фоне было достигнуто уменьшение протеинурии соответственно (0,9 и 1,5 г/сутки), концентрации антител к дс-ДНК, увеличение С3, С4 компонентов комплемента и стойкое снижение количества аутореактивных В-клеток. На протяжении последующих двенадцати месяцев наблюдения сохранялась минимальная активность заболевания (SLEDAI 6-4).

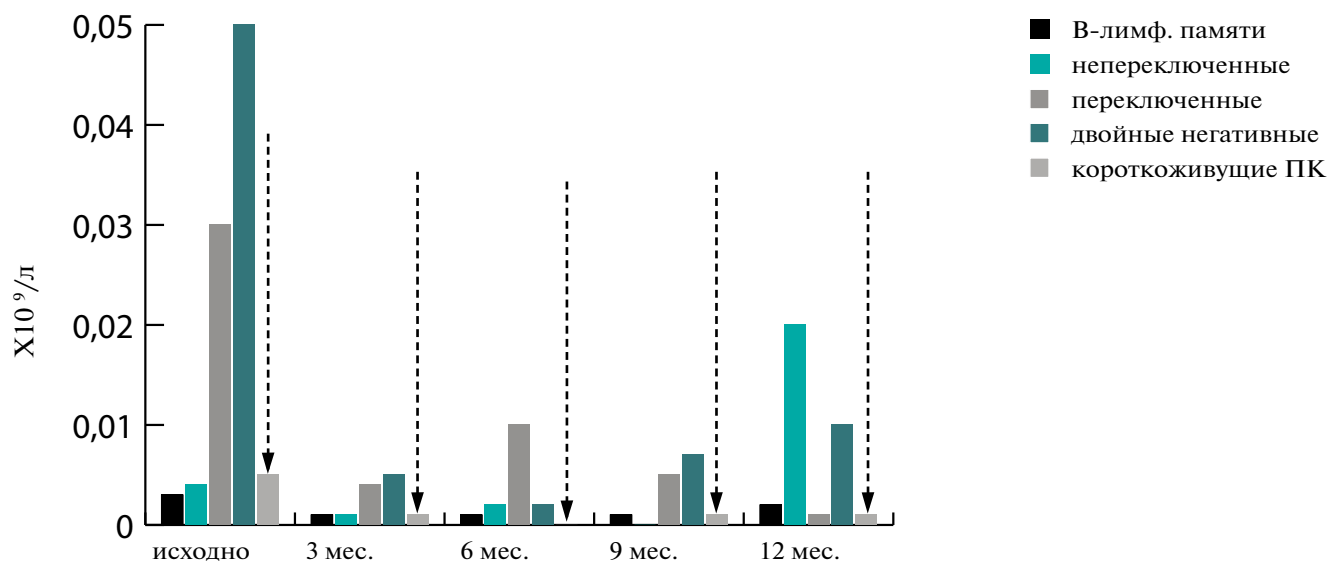
В другом исследовании De Vita S. и соавт. [24] продемонстрировали высокую эффективность комбинации последовательных курсов РТМ и БЛМ у больного с синдромом Шегрена, осложненного лимфомой и криоглобулинемическим язвенно-некротическим васкулитом. Стойкая регрессия лимфомы и полное купирование васкулита сохранялось в течение трех с половиной лет наблюдения, отмечено исчезновение крио-

глобулинов, нормализация уровня РФ, С4 компонента комплемента и ВАФФ в сыворотке крови. Комбинированная терапия у этой пациентки не сопровождалась неблагоприятными реакциями.

Существующие данные пока не могут полностью отразить преимущества и недостатки такого лечения. Тем полезнее рассматривать каждый случай применения двойной анти-В-клеточной терапии у больных СКВ с различными вариантами течения заболевания.

Несмотря на различия в истории развития, тяжести заболевания, двойная анти-В-клеточная терапия показала высокую эффективность у наших пациентов: наблюдалось улучшение клинической картины, лабораторных маркеров активности СКВ, в частности повышение концентрации С3-, С4-компонентов комплемента, стойкое снижение концентрации антител к нДНК. У больной Ф. с проявлениями васкулита наблюдалась инфузионная реакция через сутки после введения РТМ, которая была купирована внутривенным введением ГК. Дальнейшая терапия этой пациентки с применением БЛМ и короткого курса цитостатических препаратов, на фоне уже достиг-

Рисунок 7. Динамика В-лимфоцитов памяти и плазматических клеток на фоне терапии ГИБП. Пациентка Л. Уровень плазматических клеток после курса РТМ оставался низким на фоне терапии (обозначен пунктирными стрелками)



нутой на РТМ деплеции аутореактивных В-лимфоцитов, полностью купировала клинико-лабораторные симптомы СКВ. Переносимость двойной анти-В-клеточной терапии после присоединения БЛМ была удовлетворительной у всех пациенток. В динамике инфузионных реакций не наблюдалось, тяжелых инфекций также не зарегистрировано. В течение года ни у одного больного не было признаков обострения, в результате чего нам удалось снизить дозу ГК у всех пациентов до 1,5 таблетки в сутки к 14–15 месяцу после терапии ГИБП. Уровень восстановленных В-лимфоцитов через год после начала наблюдения не достигал исходных значений. Несмотря на заметное увеличение числа В-лимфоцитов памяти, к 6–9 месяцу после курса лечения РТМ количество плазматических клеток оставалось низким.

На основании полученных результатов можно предположить, что двойная анти-В-клеточная терапия ГИБП:

- обеспечивает значительное снижение активности СКВ;
- снижает риск обострения заболевания;
- способствует быстрому снижению дозы ГК, уменьшая тем самым риск развития необратимых органических повреждений;
- обеспечивает стойкое снижение числа аутореактивных В-лимфоцитов, в частности плазматических клеток, благодаря перекрывающим и дополняющим друг друга механизмам действия РТМ и БЛМ;
- способствует быстрой и стойкой нормализации лабораторных маркеров активности заболевания (концентрации антител к нДНК, С3, С4 компонентов комплемента).

Таким образом, применение одновременно двух ГИБП в лечении пациентов с активной СКВ является новым перспективным методом терапии, способствующим быстрому подавлению обострения заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. ■

Литература

1. Vasoo S., Hughes GRV. *Perspectives on the changing face of lupus mortality. Autoimmun Rev.* 2004; 3: 415–417.
2. Андрианова И. Л., Иванова М. М.. Ранний индекс повреждения у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*, 2005; 5:19–22.; [Andrianova I. L., Ivanova M. M. *Rannij indeks povrezhdenija u bol'nyh sistemoj krasnoj volchankoj. Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2005; 5:19–22].
3. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. *The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec; 43 (3): 352–61 doi:10.1016/j.semarthrit. 2013.05.003.
4. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al. *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (6): 958–67 doi: 10.1136/annrheumdis – 2013–205139.
5. Соловьев С. К., Асеева Е. А., Попкова Т. В. и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (1): 9–16 [Solov'ev SK, Aseeva EA, Popkova TV i dr. *Strategija lechenija sistemoj krasnoj volchanki «do dostizhenija celi» (Treat-to-Target SLE). Rekomendacii mezhdunarodnoj rabochej grupy i kommentarii rossijskih jekspertov. Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2015; 53 (1): 9–16].
6. L. Lan, F. Han, J. Chen. *Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. J Zhejiang Univ Sci B.* 2012 September; 13 (9): 731–744; PMID: 22949364.
7. М. Э. Цанян, С. К. Соловьев, А. А. Новиков, и соавт. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология*, 2014; 52 (2): 159–168 [M. Je. Canjan, S. K. Solov'ev, A. A. Novikov, i soavt., *Jefferktiv-nost' terapii rituksimabom u bol'nyh refrakternoj k standartnoj terapii sistemoj krasnoj volchankoj pri dlitel'nom dinamicheskom nabljudenii. Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 2014; 52 (2): 159–168].
8. FDA approves Benlysta to treat lupus. [Last accessed on 2011 Mar 28]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/Ucm246489.htm>.
9. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Насонов Е. Л. Генно-инженерные биологические препараты в терапии системной красной волчанки. *Современная ревматология*, 2013, 3, 1–8; [Aseeva E. A., Solov'ev S. K., Nasonov E. L. *Genno-inzhenernye bio-logicheskie preparaty v terapii sistemoj krasnoj volchanki. Sovremennaja revmatologija*, 2013, 3, 1–8].
10. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Меснянкина А. А. и др. Опыт применения белimumаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (3): 329–335; [Aseeva E. A., Solov'ev S. K., Mesnjankina A. A. i dr. *Opyt primenenija belimumaba u bol'nyh sistemoj krasnoj volchankoj. Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2015; 53 (3): 329–335].
11. Ginzler E., Wallace D., Merrill J. *Disease Control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. The J.of Rheumatology*, 2014, 41:2, 300–9.
12. Lavie F., Miceli-Richard C., Ittah M, et al., *Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (5): 700–3.
13. L. M. Carter, D. A. Isenberg, M. R. Ehrenstein. *Elevated Serum BAFF Levels Are Associated With Rising Anti-Double-Stranded DNA Antibody Levels and Disease Flare Following B Cell Depletion Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatism* 2013; 65 (10): 2672–2679 DOI: 10.1002/art. 38074.
14. Супоницкая Е. В., Александрова Е. Н. и др. Определение субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови методом проточной цитофлуорометрии у здоровых лиц и больных ревматическими заболеваниями. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2015, 60 (6),

- 30–33; [Suponickaja E. V., Aleksankin A. P., Aleksandrova E. N. i dr. *Opređenje sub-populjacij V-limfocitov periferičeskoj krvi metodom protočnoj citofluorometrii u zdravih lic i bol'nyh revmatičeskimi zabojevanijami. Kliničeskaja laboratornaja dia-gnostika, 2015, 60 (6), 30–33].*
15. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Соловьев С. К. и др. В-клетки при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Насонов Е. Л. – редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва; ИМА-ПРЕСС 2012; с. 8–45; [Alexandrova E. N., Novikov A. A., Soloviev S. K. et al. *V-kletki pri auto-immunnyh revmatičeskikh zabojevanijah. Nasonov E.L. – redaktor. Anti-V-kletochnaja terapija v revmatologii: fokus na rituksimab. Moskva; IMA-PRESS 2012; с. 8–45].*
16. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, et al. *Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. Clin Immunol. 2007; 122: 62–74. Epub 2006 Oct 13.*
17. Vital EM, Dass S, Buch MH, et al. *B Cell Biomarkers of Rituximab Responses in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3038–3047. DOI: 10.1177/0961203309350752.*
18. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K. *Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. Lupus 2010; 19: 146–57. DOI: 10.1177/0961203309350752. Epub: 2009 Nov 27.*
19. Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, et al. *Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006; 8: 167.*
20. Bekar KW, Owen T, Dunn R, et al. *Prolonged effects of short-term anti-CD20 B cell depletion therapy in m И Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2010; 62 (1): 201–10. DOI: 10.1002/art. 27189.*
21. Насонов Е. Л., Решетняк Т. М., Денисов Л. Н., Соловьев С. К., и др. Белимуаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология 2012; 54 (5): 13–19; [E. L. Nasonov, T. M. Reshetnjak, S. K. Soloviev. *Belimumab: progress v lechenii sistemoj krasnoj volchanki. Nauchno-praktičeskaja revmatologija 2012; 54(5): 13–19].*
22. Wei Yu Lin, Seshasayee D, Lee WP, et al. *Dual B Cell Immunotherapy Is Superior to Individual Anti-CD20 Depletion or BAFF Blockade in Murine Models of Spontaneous or Accelerated Lupus. Arthritis Rheum. 2015; 67 (1): 215–224. DOI: 10.1002/art. 38907.*
23. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. *Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. Rheumatology. 2014; 53: 2122–2124. DOI: 10.1093/rheumatology/keu369. Epub 2014 Sep. 8.*
24. De Vita S., Quartuccio L., Salvin S et al. *Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: ev-idence for long-term efficacy. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32 (4): 490–4.*

ГИБРИДНАЯ ОПЕРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОККЛЮЗИИ ЛЕВОЙ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Д. А. МАЙТЕСЯН, к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

С. А. ПАПОЯН, к. м. н., доцент, ГБУЗ «ГКБ им. Ф. И. Иноземцева»;

А. А. ЩЕГОЛЕВ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова;

И. С. АБРАМОВ, д. м. н., профессор, кафедра госпитальной хирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Реферат

Цереброваскулярные заболевания, являясь одной из основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности, представляют собой одну из наиболее актуальных проблем неврологии и сосудистой хирургии. Стенозирующе-окклюдизирующие процессы в ветвях дуги аорты практически в половине случаев инициируют ишемическое поражение головного мозга.

Окклюзии общей сонной артерии при проходимой внутренней сонной артерии сопровождаются неврологической симптоматикой в 1–5% случаев. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с окклюзией левой ОСА, которому выполнена петлевая эндартерэктомия петель из общей сонной артерии с последующим стентированием с хорошим клиническим эффектом.

Ключевые слова: окклюзия сонной артерии, эндартерэктомия из сонной артерии, стентирование сонной артерии.

Список сокращений:

ОСА – общая сонная артерия;
ВСА – внутренняя сонная артерия;
НСА – наружная сонная артерия;
ЭАЭ – эндартерэктомия;
СМА – средняя мозговая артерия;
КТ – компьютерная томография;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Цереброваскулярные заболевания, являясь одной из основных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности, представляют собой одну из наиболее актуальных проблем неврологии и сосудистой хирургии. Стенозирующе-окклюзирующие процессы в ветвях дуги аорты практически в половине случаев инициируют ишемическое поражение головного мозга.

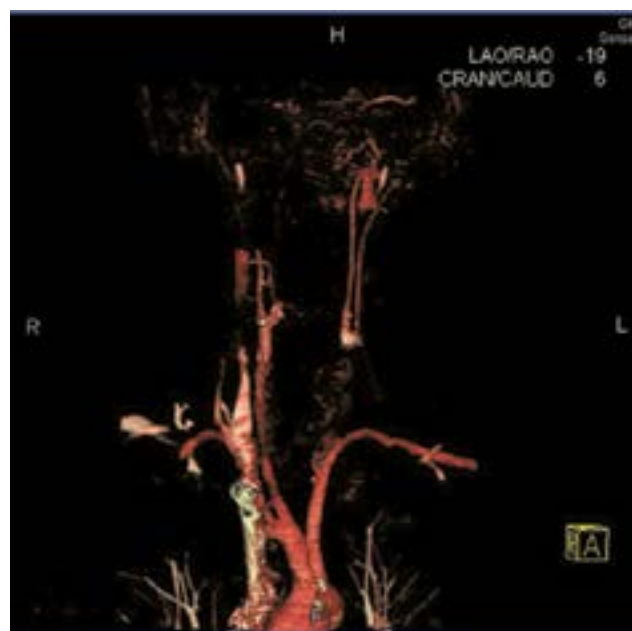
Окклюзии общей сонной артерии при проходимой внутренней сонной артерии сопровождается неврологической симптоматикой в 1–5% случаев [7]. Пусковым механизмом в развитии неврологической симптоматики может явиться как микроэмболия, так и гемодинамические расстройства. Статистические исследования, посвященные реконструкциям ОСА, невелики по количеству наблюдений. Основным методом коррекции окклюзии ОСА является подключично-сонные шунтирования или трансторакальные реконструкции.

Первую операцию подключично-сонного шунтирования при окклюзии общей и внутренней сонных артерий выполнили Lyons C. и Galbraith G. в 1957 году [4]. До настоящего времени данная операция чаще всего используется при поражениях общих сонных артерий (ОСА) [2, 5, 6, 8, 9, 10]. Альтернативой этим операциям является прямая энarterэктомия (ЭАЭ) или полужакрытая энarterэктомия из ОСА. Aguiar [1] описал три случая полужакрытой ЭАЭ из ОСА с помощью ринг-стриппера Моля с хорошим непосредственным и отдаленным результатом. Отдаленные результаты прослежены через восемь месяцев, четыре и семь лет. У одного пациента отмечается асимптомный рестеноз 60%. Laszlo Pinter [3] описал один случай ЭАЭ с помощью ринг-стриппера Моля из правой ОСА с последующим стентированием ОСА. Ретроградная полужакрытая энarterэктомия может сопровождаться такими осложнениями, как диссекция и перфорация артерии, поэтому должна выполняться хирургами, имеющими опыт ЭАЭ петель на других сосудистых бассейнах. Представлено

клиническое наблюдение больного с окклюзией левой ОСА с проходимой ВСА и НСА, которому выполнена гибридная операция.

В отделении сосудистой хирургии в апреле 2010 года наблюдался пациент Ф. 70 лет с диагнозом: атеросклероз брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей; окклюзия левой ОСА, стеноз правой ВСА 60%, левой ВСА 78%; хроническая ишемия головного мозга; ТИА в системе левой СМА; стеноз обеих наружных подвздошных артерий; ХИНК 2 Б степени. Поступал с жалобами на онемение и слабость в правой верхней конечности, проходящие самостоятельно, головокружение, потеря сознания. Жалобы беспокоят в течение года с частотой один раз в неделю. В неврологическом осмотре транзиторные ишемические атаки в системе левой СМА, появляющиеся в виде онемения в правой руке. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, в ампуле правой ОСА с переходом на устье ВСА гетерогенная циркулярная пролонгированная с кальцинозом бляшка, стеноз 60%. Левая ОСА окклюзирована. В левой ВСА гетерогенная пролонгированная циркулярная бляшка, стеноз 78%. Обе позвоночные артерии S-образно извиты

Рисунок 1. МСКТ окклюзия левой ОСА



до входа в канал. В обеих подключичных артериях гетерогенные бляшки, стеноз 50%. При ТКДГ: интракраниальный стеноз обеих ВСА. Функционирующий глазничный анастомоз слева из правой НСА. Коллатеральное кровообращение в бассейне левой ВСА из контрлатеральной ВСА. По данным МСКТ: окклюзия левой ОСА с ретроградным заполнением внутренней сонной артерии (рис. 1). Пациент имеет тяжелую сопутствующую патологию: ИБС, артериальная гипертензия, хронический бронхит. 16.04.2010 года выполнена операция – эндартерэктомия из левой ОСА и ВСА с последующим стентированием левой ОСА. Ход операции: типичным доступом выделены общая, наружная и внутренняя сонная артерии. После введения внутривенно 5000 ЕД гепарина, ВСА отсечена от ампулы. ОСА окклюзирована, ВСА стенозирована на 80%, НСА на 40%. Выполнена эверсионная эндартерэктомия из ВСА, получен хороший ретроградный кровоток.

Из общей сонной артерии с помощью петли Вольмара выполнена эндартерэктомия, восстановлен адекватный антеградный кровоток. ВСА вшита в ОСА нитью пролен 7/0. На следующий день выпол-

Рисунок 2. Пристеночный дефект наполнения устья левой ОСА



нена ангиография. Выявлен пристеночный дефект наполнения устья левой ОСА (рис. 2) и имплантированы два стента Eucatech AG 10.0x 30 мм и 10.0 x 18 мм (рис. 3). При контрольной ангиографии интракраниальных отделов эмболических осложнений нет. Через четыре часа после завершения процедуры больной отметил слабость в правой верхней конечности. Больной осмотрен неврологом, выставлен диагноз ТИА в системе левой СМА. Неврологическая симптоматика регрессировала на следующий день. По данным КТ головного мозга от 19.04.2010 года, КТ картина энцефалопатии. Швы зажили первичным натяжением, больной выписан на восьмой день после операции.

Данное наблюдение говорит о возможности гибридной хирургии в лечении окклюзии общей сонной артерии при проходимой внутренней сонной артерии как альтернатива интраторакальным реконструкциям сонной артерии у симптомных пациентов. ■

Рисунок 3. После имплантации стента Eucatech AG



Литература

1. Aguiar ET, Lederman A., Matsunaga P. Ring-stripping retrograde common carotid endarterectomy: case report. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 154–7.
2. Fry W. R., Martin J. D., Clagett G. P., Fry W. J. Extrathoracic carotid reconstruction: the subclavian_carotid artery bypass. *J. Vasc. Surg.* 1992; 15: 1: 83–89.
3. Laszlo Pinter, MD, Catherine Cagiannos, MD, Chris N. Bakoyiannis, MD, and Ralf Kolvenbach, MD, PhD, Hybrid treatment of common carotid artery occlusion with ring-stripper endarterectomy plus stenting, *J Vasc Surg* 2007; 46: 135–9.
4. Lyons C., Galbraith G. Surgical treatment of atherosclerotic occlusion of the internal carotid artery. *Ann. Surg.* 1957; 146: 487–494.
5. Martin R. S., Edwards W. H., Mulherin J. L. et al. Surgical treatment of common carotid artery occlusion. *Am. J. Surg.* 1993; 165: 3: 302–306.
6. Mikabe T., Tomita S., Watanabe S. et al. Subclavian artery to internal carotid artery bypass with saphenous vein graft in the treatment of bilateral common carotid artery occlusion (a case report). *No. Shinkei. Geka.* 1992; 20: 7: 781–785.
7. Moore WS, Blaisdell W, Hall AD. Retrograde thrombectomy for chronic occlusion of the common carotid artery. *Arch Surg* 1967; 95: 664–73.
8. Sullivan T.M. Subclavian_carotid bypass to an «isolated» carotid bifurcation: a retrospective analysis. *Ann. Vasc. Surg.* 1996; 10: 3: 283–289.
9. Покровский А. В., Спиридонов А. А., Грозовский Ю. Л. Подключично-наружнононное протезирование при недостаточности кровоснабжения головного мозга. *Хирургия.* 1983; 5: 14–18.
10. Щеглов В. И., Уханов А. П., Васюков Л. А. Хирургическое лечение окклюзирующих заболеваний брахиоцефальных артерий. *Хирургия.* 1990; 11: 49–51.

СЕКСУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Д. И. ПАРХОНИН, к. м. н., руководитель Центра урологии и литотрипсии Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном;
И. Г. АКОПЯН, к. м. н., врач-уролог Центра урологии и литотрипсии Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном.*

Согласно современным исследованиям, сексуальная активность является одной из наиболее важных составляющих качества жизни у мужчин и женщин. По данным проведенного анкетирования, удовлетворенность половой жизнью ценится так же, как успехи в личных отношениях и хорошее здоровье [1].

Особенным образом следует относиться к сексуальной активности у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этой группе больных риск осложнений, включающих инфаркт миокарда, аритмию, стенокардию может быть ассоциирован с половой активностью.

В настоящее время широко распространены рекомендации для пациентов, направленные на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, включающие соблюдение диеты, оптимизацию физи-

ческих нагрузок, работу со стрессом. При этом риски сексуальной активности редко принимаются во внимание и обсуждаются с больным.

Понятие «сексуальная активность» включает в себя возбуждение, эрекцию, эякуляцию, оргазм, рефрактерный период и период разрешения.

Кардиоваскулярный эффект от сексуальной активности обусловлен возникновением в головном мозгу очага возбуждения. Возникшие нервные импульсы, распространяясь по симпатическим и парасимпатическим путям, достигают органов и тканей сердечно-сосудистой системы и могут стать индуктором гемодинамического стресса.

Проведены исследования по изучению гемодинамического стресса, связанного с сексуальной активностью. Группе добровольцев в условиях лаборатории провели

мониторирование сердечно-сосудистой деятельности во время оргазма.

Получены следующие результаты [2, 3]:

- пиковые значения частоты сердечных сокращений составляли 140–180 в минуту;
- средняя величина, на которую был отмечен подъем артериального давления, составлял 80/50 мм рт. ст.;
- пациенты с установленным диагнозом «стабильная стенокардия» часто испытывали во время и сразу после полового акта дискомфорт за грудиной.

Позже проведено так называемое real time исследование, в котором участвовали семейные пары [4, 5]. Кардиомониторинг исследуемых пациентов проводился в привычных для них бытовых условиях, т. е. в собственной спальне. Полученные результаты отличались от предыдущего исследования. Средняя частота сердечных сокращений во время оргазма составила 117 в минуту, что было ниже, чем во время обычной ежедневной активности. Среднее артериальное давление составило 162/89 мм рт. ст. Подобные цифры артериального давления отмечались у пациентов во время повседневной физической нагрузки.

Согласно существующим международным стандартам, единицей измерения физической нагрузки пациента является МЕТ (метаболический эквивалент потребления кислорода). 1 МЕТ соответствует 3,5 мл кислорода, потребленного на 1 кг веса в минуту, что соответствует потребностям человека, находящегося в покое в положении сидя. Сексуальная активность диктует повышение потребления кислорода до 2–3 МЕТ в фазу, предшествующую оргазму и до 3–4 МЕТ во время оргазма. Подобную нагрузку испытывает человек, идущий по ровной поверхности со скоростью от 2 до 4 миль в час [6]. Используя шкалу физической нагрузки, можно оценить толерантность пациента к сексуальной активности путем стандартного нагрузочного теста [7].

Обобщая результаты исследований, направленных на выявление связи сексуальной активности и гемодинамического

стресса, можно сделать вывод, что во время полового акта не происходит значительного повышения потребности миокарда в кислороде.

Если в общей популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями риск гемодинамического стресса при сексуальной активности не выраженный, то в отдельных группах больных вероятность кардиальных осложнений может быть выше.

Ученые оценили эффект сексуальной активности при стабильной стенокардии. Выявлено, что повышение частоты сердечных сокращений и артериального давления во время полового акта у этой категории пациентов соответствует таковому при ежедневной физической активности. Стандартная медикаментозная терапия позволяет предотвратить приступы стенокардии и вести нормальную половую жизнь. Пациенты, перенесшие оперативное лечение в объеме реваскуляризации миокарда (стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование) не входят в группу риска сердечно-сосудистых осложнений во время половой активности.

В настоящее время на междисциплинарных медицинских советах большое внимание уделяется проблеме риска инфаркта миокарда, ассоциированного с половым актом.

В рамках масштабного исследования, посвященного изучению факторов, способствующих возникновению инфаркта миокарда и включившего 1774 пациента, перенесших инфаркт миокарда, изучена связь между возникновением инфаркта миокарда и сексуальной активностью пациента [8]. Из общего числа исследуемых 858 человек были сексуально активными.

Выявлены следующие закономерности:

- Риск инфаркта миокарда повышался в 2,5 раза в период сексуальной активности и через два часа после нее.
- Риск инфаркта миокарда был сходным как у пациентов с наличием в анамнезе стенокардии или инфаркта миокарда, так и без таковых.
- Только 9% пациентов, имели половую

связь перед инфарктом миокарда в течение 24 часов и только 3% имели половой контакт в течение критических двух часов. В результате, абсолютный риск инфаркта миокарда составил лишь 0,9%.

Тот факт, что сексуальная активность повышает риск инфаркта миокарда лишь во время и в первые два часа после полового акта, определяет столь низкую абсолютную величину риска инфаркта миокарда. Такие факторы риска, как стресс, избыточные физические нагрузки могут в значительно большей степени повышать риск инфаркта

менее, он может повышаться у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Важным значением обладает проведение оценки возможных кардиальных рисков при обсуждении с пациентом его сексуальной активности. Исследования сексуальной функции должны выполняться рутинно у всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Согласно материалам второго принстонского междисциплинарного совета, проходившего в 2005 году, приняты рекомендации по сексуальному поведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией в зависи-

ТАКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА, КАК СТРЕСС, ИЗБЫТОЧНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ МОГУТ В ЗНАЧИТЕЛЬНО БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ПОВЫШАТЬ РИСК ИНФАРКТА МИОКАРДА, ЧЕМ СЕКСУАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ, Т. К. ВСТРЕЧАЮТСЯ ЧАЩЕ.

миокарда, чем сексуальная активность, т. к. встречаются чаще.

Данный вывод подтверждает и другое крупное исследование, включающее 699 пациентов [9]. Из общего числа больных только 1,3% пациентов имели половой контакт в течение двух часов до возникновения инфаркта миокарда. Интересным наблюдением явился тот факт, что риск инфаркта миокарда в течение часа после полового акта увеличивался в 2,1 раза во всей группе исследуемых и в 4,4 раза в группе пациентов, ведущих сидячий образ жизни.

У мужчины среднего возраста 50 лет, не имеющего сердечно-сосудистых заболеваний, со среднегодовым риском инфаркта миокарда 1%, риск инфаркта миокарда вырастает до 1,01% при еженедельной сексуальной активности. В случае среднегодового риска инфаркта миокарда 10%, риск инфаркта миокарда при еженедельной сексуальной активности повышается лишь до 10,1% [8, 10].

Несмотря на то, что риск инфаркта миокарда или других сердечных осложнений (стенокардия, аритмия, обострение сердечной недостаточности), связанных с половой активностью, низкий, тем не

мости от категорий риска.

Низкий риск оценивается по следующим факторам:

- Отсутствие симптомов и наличие менее трех кардиоваскулярных факторов риска.
- Контролируемая гипертензия.
- Стабильная стенокардия мягкой формы.
- Адекватная реваскуляризация миокарда в анамнезе.
- Факт перенесенного инфаркта миокарда ранее 6–8 недель без признаков ишемии миокарда при нагрузочном тесте и отсутствие жалоб или факт перенесенной в постинфарктном периоде реваскуляризации коронарных артерий.
- Наличие инфаркта миокарда в анамнезе ранее 3–4 недель, выполненная реваскуляризация миокарда и отсутствие признаков ишемии миокарда при нагрузочных пробах.
- Невыраженный клапанный порок.

Пациенты с низким риском могут безопасно вести нормальную половую жизнь, а также получать лечение по поводу эректильной дисфункции.

Отсутствуют четкие данные о наличии риска сердечно-сосудистых осложнений во время сексуальной активности у пациентов с перикардитом, митральным пролапсом или мерцательной аритмией. Эти больные нуждаются в индивидуальном подборе рекомендаций.

Критерии, определяющие средний риск:

- Отсутствие симптомов, но наличие трех и более рисков сердечно-сосудистых заболеваний, включая сидячий образ жизни.
- Умеренная стабильная стенокардия.
- Наличие в недавнем времени пере-

ности (Нью-йоркская ассоциация кардиологов).

- Перенесенный в течение последних двух недель инфарктом миокарда.
- Аритмия высокого риска.
- Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.
- Средняя или выраженная недостаточность клапанов, аортальный стеноз.

Пациентам высокой категории риска не рекомендуется сексуальная активность до подбора адекватного лечения. После оценки эффективности проводимой терапии следует определить истинный риск сексуальной

ПАЦИЕНТЫ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОГУТ ИМЕТЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫЕ С ИХ ВОСПРИЯТИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ ТАКИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ, КАК ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СТРАХ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ.

несенного инфаркта миокарда (ранее чем за две недели, но не позднее чем за шесть недель) у пациентов, не подвергавшихся реваскуляризации миокарда.

- Бессимптомная дисфункция левого желудочка со снижением фракции выброса менее 40% или наличие сердечной болезни II класса по Нью-йоркской классификации.
- Внесердечный атеросклероз с поражением периферических артерий, тромбозом в анамнезе, приходящие ишемические атаки, перенесенный инсульт.

Пациенты средней категории риска, особенно имеющие сидячий образ жизни, требуют расширенного кардиологического обследования, включающего нагрузочные тесты, на основании которого определяется истинный риск сексуальной активности и вырабатываются индивидуальные рекомендации.

Высокий риск включает пациентов с наличием следующих признаков:

- Нестабильная или плохо поддающаяся лечению стенокардия.
- Неконтролируемая гипертензия.
- III, IV класс сердечной недостаточ-

активности и выработать рекомендации.

Особую группу пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями занимают больные, страдающие эректильной дисфункцией. Сексуальная активность у этой группы пациентов сопряжена с приемом улучшающих эрекцию медикаментозных препаратов, которые могут оказывать дополнительное влияние на сердечно-сосудистую деятельность, а также вступать во взаимодействие с кардиальными средствами.

Сексуальная дисфункция широко распространена у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в силу общности таких факторов, как дислипидемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, побочные эффекты от основных групп кардиотропных препаратов (диуретики, бета-блокаторы, статины) [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Снижение сексуальной активности отмечается у 50–75% мужчин и женщин после инфаркта миокарда.

Пациенты с сердечно-сосудистой патологией могут иметь психологические причины сексуальных расстройств, связанные с их восприятием заболевания. Имеют значение такие психологические симптомы, как депрессия, тревожные состояния, страх

внезапной смерти. Пападополус и соавт. в проведенном исследовании отметили, что среди 130 женщин после инфаркта миокарда 71% заявили о снижении или полном отсутствии сексуальной активности по причине страха за собственное здоровье или здоровье супруга [17].

К сожалению, большинство врачей, оценивая качество жизни пациентов, перенесших инфаркт миокарда, не выясняют характер их половой жизни или потребность в сексуальной активности [17, 19].

Пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, которым назначены реабилита-

- психотерапевтическая коррекция, направленная на понимание пациентом безопасности сексуальной активности.

Препаратами выбора для лечения эректильной дисфункции являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ 5). Ингибиторы ФДА 5 помимо непосредственного влияния на механизмы эрекции могут оказывать положительный эффект на параметры сердечно-сосудистой деятельности.

Силденафил помимо действия, направленного на улучшение эрекции, обладает двумя важными эффектами, примени-

К СОЖАЛЕНИЮ, БОЛЬШИНСТВО ВРАЧЕЙ, ОЦЕНИВАЯ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, НЕ ВЫЯСНЯЮТ ХАРАКТЕР ИХ ПОЛОВОЙ ЖИЗНИ ИЛИ ПОТРЕБНОСТЬ В СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ.

ционные мероприятия, включающие терапевтическое лечение, психологическую поддержку, может быть так же включена терапия, направленная на восстановление сексуальной функции.

Сексуальную активность следует расценивать как обычную физическую нагрузку и при нормальных результатах нагрузочных тестов пациенту можно рекомендовать вернуться к нормальной половой жизни.

Подход к лечению сексуальных расстройств основывается на степенях риска, описанных выше. Согласно рекомендациям второго принстонского междисциплинарного совета, терапия, направленная на восстановление сексуальной дисфункции, подбирается индивидуально, исходя из имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Даже при самом высоком риске сердечно-сосудистых осложнений пациенты могут выполнять умеренную физическую нагрузку, а следовательно, и вести половую жизнь.

Важными составляющими в лечении сексуальных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистой патологией являются:

- адекватное лечение основного заболевания;

тельно к сердечно-сосудистым пациентам. Он может снижать артериальное давление и потенцировать действие нитратов [20, 21, 23]. Силденафил выступает как вазодилататор, снижающий периферическое сосудистое сопротивление, что снижает систолическое давление на 8 мм рт. ст. [20, 24]. Вазодилатирующий эффект силденафила усиливается при его комбинации с антигипертензивными препаратами, также обладающими вазодилатирующим эффектом, такими как амлодипин [25]. Ретроспективный анализ пациентов, принимающих силденафил, выявил сходную частоту встречаемости побочных эффектов, включающих снижение артериального давления, головокружения, потери сознания, у пациентов принимающих силденафил совместно с антигипертензивными препаратами и при монотерапии силденафилом.

Силденафил расширяет эпикардиальные коронарные артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца, улучшает функцию эндотелия, ингибирует активацию тромбоцитов. По степени вазодилатирующего эффекта силденафил занял промежуточную позицию при сравнении с изосорбидом динитратом и плацебо.

Варденафил и тадалафил являются более селективными блокаторами фосфодиэстеразы 5 типа, чем силденафил. Оба препарата показали схожую с силденафилом эффективность в лечении эректильной дисфункции. Более продолжительное действие тадалафила создает положительный эффект, давая возможность спонтанному проявлению сексуальной активности.

Данные о кардиоваскулярных эффектах варденафила и тадалафила у мужчин с сердечно-сосудистой патологией ограничены. Оба этих препарата так же, как и силденафил, усиливают гипотензивное

действие ФДА 5, подавляя катаболизм фермента, сохраняют высокий уровень циклического ГМФ, тем самым поддерживают эрекцию.

Механизм действия нитратов имеет общность с препаратами группы ФДА 5 и также связан с циклическим ГМФ. Вследствие схожести фармакокинетики, возможно потенцирование клинического эффекта при одновременном приеме препаратов из обеих групп. Мужчины, одновременно принимающие блокаторы ФДЭ 5 и нитраты, подвержены риску стойкой гипотензии и синкопальным расстройствам.

Проведены масштабные исследования,

ИЗ-ЗА РИСКА ГИПОТЕНЗИИ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ СОВМЕСТНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ВАРДЕНАФИЛА ИЛИ ТАДАЛАФИЛА И АЛЬФАБЛОКАТОРОВ. У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ ВАРДЕНАФИЛ, ОПИСАНО НЕЗНАЧИТЕЛЬНОЕ, НЕ ИМЕЮЩЕЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT.

действие нитратов. Возможность взаимодействия с нитратами у варденафила сохраняется в течение 24 часов, у тадалафила — в течение 48 часов [26].

Из-за риска гипотензии не рекомендуется совместное назначение варденафила или тадалафила и альфаблокаторов.

У пациентов, принимающих варденафил, описано незначительное, не имеющее клинического значения удлинение интервала QT. Тем не менее, варденафил не рекомендован к использованию у пациентов, имеющих врожденный синдром удлиненного QT. У тех же пациентов, у которых на фоне приема варденафила был выявлен врожденный синдром удлинения QT, препарат должен быть отменен [21].

Прием пациентом нитратов является фактором, ограничивающим больного в использовании блокаторов ФДЭ 5 типа. Эффективность действия препаратов группы ингибиторов ФДЭ 5 основана на способности оксида азота вызывать дилатацию сосудов, которая осуществляется посредством медиатора-циклического гуанозин монофосфата (ГМФ). Детумесценция связана с разрушением циклического ГМФ под воздействием фермента ФДЭ 5. Ингиби-

доказавшие опасность комбинации нитратов и ингибиторов ФДА 5.

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, совместный прием силденафила и нитратов производили эффект значительного снижения кровяного давления (в среднем снижение составляло 52/29 мм рт. ст. у пациентов, принимавших изосорбид мононитрат, и 26/12 мм рт. ст. у пациентов, принимавших нитроглицерин сублингвально. При приеме только нитратов снижение было на уровне 25/15 и 26/12 мм рт. ст. соответственно) [27].

На основании данных исследования были разработаны следующие рекомендации:

1. При появлении болей за грудиной у пациента, принимающего блокаторы ФДЭ 5, нитраты могут быть назначены не ранее, чем через 24 часа после приема силденафила и варденафила или через 48 часов в случае использования тадалафила [21, 26]. Это относится ко всем формам нитроглицерина (сублингвальные формы, трансдермальные формы, спреи); изосорбид мононитрату или изосорбид динитрату; пентаэритритол тетранитрату, эритритил тетранитрату и амил

нитрату (которые могут иметь разные торговые названия).

2. С другими, исключая нитраты, группами кардиотропных препаратов, блокаторы ФДЭ 5 хорошо переносятся. Блокаторы ФДА 5 можно безопасно комбинировать с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина 2, блокаторами кальциевых каналов, бета-блокаторами и диуретиками.

Актуальному вопросу, может ли силденафил служить причиной инфаркта миокарда, посвящено множество исследований. Возникновение инфаркта миокарда и внезапной смерти отмечались на фоне терапии силденафилом, тем не менее, четкая взаимосвязь с препаратом остается не выясненной. В ноябре 1998 года В США ФДА получила отчет о смерти 130 мужчин, которые умерли от нескольких часов до нескольких дней после приема силденафила. Инфаркт миокарда был подтвержден у 77 человек и у 27 — прекращение сердечной деятельности. У 70% мужчин была диагностирована сердечно-сосудистая патология, некоторые из них использовали нитраты совместно с силденафилом [28].

Действительно, у пациентов, принимающих нитраты, возможно выраженное и продолжительное снижение системного артериального давления и снижение потока крови в коронарных артериях, что при наличии стеноза коронарных артерий, может вызвать ишемию. Тем не менее, как указывалось ранее, сексуальная активность сама по себе может быть причиной инфаркта миокарда, а возникшие на фоне приема силденафила случаи инфаркта миокарда могут быть не связаны с приемом препарата. Результаты широкого постмаркетингового наблюдения не показали значительной связи между приемом силденафила и сердечной патологией [20, 22, 29–33]:

- Исследование группы пациентов из 4274 человек показало, что силденафил не увеличивает количество случаев сердечной патологии или инфарктов миокарда [30].

- Исследование группы из 357 человек со стабильной стенокардией, не получающих препараты из группы нитратов, показало, что прием силденафила не приводит к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям или инфаркту миокарда [22]. В данных отчета фармацевтической компании, включающем 6527 пациентов, не было повышения общей смертности, вызванной различными причинами или инфарктом миокарда [20].
- В case-crossover исследовании 69 мужчин с инфарктом миокарда прием силденафила не увеличивал риск и количество пациентов, у которых развился инфаркт миокарда [29].

Небольшое количество исследований показывает развитие побочных эффектов при одновременном назначении силденафила и доксозамина — у пациентов, принимающих одновременно оба этих препарата, развивалась симптоматическая гипотензия. В результате этих наблюдений выработаны рекомендации, регламентирующие прием силденафила в дозе 50 и 100 мг не ранее чем через четыре часа после приема альфа-блокаторов.

Такие, отличные от блокаторов ФДЭ 5, средства сексуальной адаптации, как заместительная андрогенная терапия, использование пенильных протезов или интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов, не приводят к побочным эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы и могут быть использованы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Выводы

Обобщая результаты многочисленных исследований, посвященных изучению сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, можно привести материалы медицинского международного саммита, состоявшегося в 2013 году и объединившего Американскую кардиологическую ассоциацию, Европейское общество кардиологов, Общество

кардиологических медицинских сестер и специалистов смежных специальностей [34].

Опубликованы положения, объединяющие **рекомендации по сексуальному поведению для пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией.**

- Сексуальная активность является значимой составляющей качества жизни у больных сердечно-сосудистой патологией с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Половая жизнь является значимой составляющей качества жизни у больных сердечно-сосудистой патологией с MET $\geq 3 - 5$ без стенокардии напряжения, диспноэ, изменений сегмента ST ишемического характера, цианоза, гипотензии или аритмии.
- Пациенты с нестабильной стенокардией, декомпенсированным течением и/или выраженной симптоматикой того или иного сердечно-сосудистого заболевания должны воздержаться от ведения половой жизни до тех пор, пока им не будет подобрана надлежащая терапия и состояние стабилизируется.
- Пациенты с сердечно-сосудистой патологией, у которых физическая нагрузка, необходимая для полового акта, привела к возникновению симптомов, должны воздержаться от ведения половой жизни до тех пор, пока им не будет подобрана надлежащая терапия и состояние стабилизируется.
- Специалисты, занимающиеся лечением сердечно-сосудистой патологией, должны обсуждать с пациентами характер сексуального поведения.
- Рекомендации по ведению половой жизни должны быть индивидуальны в отношении пациента и его партнера или супруги.
- Медицинские работники должны проходить обучение для возможности осуществления профессиональных рекомендаций по сексуальному поведению у пациентов с сердечно-сосуди-

стой патологией.

- У некоторых пациентов необходимо выяснять психологическую причину сексуальных расстройств и оказывать соответствующую медицинскую помощь.
- Многие психологические факторы, такие как страх, тревога и депрессия могут негативно влиять на восстановление половой жизни.
- Психологическое консультирование может увеличить частоту половых контактов и улучшить качество сексуальной жизни и должно применяться у всех пациентов, предпочтительнее использование командного подхода.
- Врач должен знать препараты, применяемые пациентами с сердечно-сосудистой патологией, и своевременно информировать их о побочных эффектах в отношении сексуальной активности, о необходимости ежедневных упражнений с целью поддержания физической и сексуальной активности.

Не требуется ограничения сексуальной активности у следующей группы пациентов:

- Пациенты, у которых давность неосложненного инфаркта составляет неделю или более, и пациенты не имеют ишемических симптомов, которым разрешена легкая или умеренная физическая нагрузка.
- Пациенты, которым выполнена чрезкожная коронарная реваскуляризация, могут возвращаться к сексуальной активности через несколько дней после процедуры.
- Пациенты, которые подверглись операции на открытом сердце (коронарные операции и некоронарные операции) могут возвращаться к половой жизни через 6–8 недель после хорошего заживления послеоперационной раны.
- Пациенты с патологией клапанов с легкой или умеренной формой течения заболевания, с отсутствием симптомов

или невыраженной симптоматикой.

- Пациенты с нормально функционирующими искусственными клапанами.
- Пациенты с искусственным водителем ритма.
- Пациенты с фибрилляцией или трепетанием предсердий и хорошо контролируемым желудочковым выбросом.

Лечение эректильной дисфункции препаратами ФДА 5 является безопасным способом сексуальной адаптации у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Однако следует помнить о потенциальной опасности развития кардиоваскулярных симптомов на фоне приема блокаторов ФДЭ 5, у следующей категории пациентов:

- Пациенты с активной коронарной ишемией, даже те, которые не принимают нитраты (например, лица с положительными нагрузочными тестами).
- Пациенты с сердечной недостаточностью и погранично низким артериальным давлением.
- Пациенты, которым назначены сложные комбинации антигипертензивных препаратов.
- Пациенты, принимающие препараты, пролонгирующие период полувыведения ингибиторов ФДЭ 5, а также лекарственных средств, блокирующих или индуцирующих Цитохром P450 (рифампин, фенитоин). ■

Литература

1. Robinson JG, Molzahn AE. Sexuality and quality of life. *J Gerontol Nurs*. 2007 Mar; 33 (3): 19–27; quiz 38–9.
2. Masters, WH, Johnson, VE. *Human sexual response*, Little, Brown, and Co, Boston 1966.
3. BARTLETT RG Jr. Physiologic responses during coitus. *J Appl Physiol* 1956; 9: 469.
4. Hellerstein HK, Friedman EH. Sexual activity and the postcoronary patient. *Arch Intern Med* 1970; 125: 987.
5. Nemeč ED, Mansfield L, Kennedy JW. Heart rate and blood pressure responses during sexual activity in normal males. *Am Heart J* 1976; 92: 274.
6. Bohlen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144:1745.
7. DeBusk RF. Evaluating the cardiovascular tolerance for sex. *Am J Cardiol* 2000; 86:51F.
8. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity. Low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. JAMA* 1996; 275:1405.
9. Möller J, Ahlbom A, Hulting J, et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction. A case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart* 2001; 86: 387.
10. Kimmel SE. Sex and myocardial infarction: an epidemiologic perspective. *Am J Cardiol* 2000; 86:10F.
11. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med* 2000; 30: 328.
12. Jackson G. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 363.
13. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181.
14. Drory Y, Kravetz S, Florian V, Weingarten M. Sexual activity after first acute myocardial infarction in middle-aged men: demographic,

- psychological and medical predictors. *Cardiology* 1998; 90: 207.
15. Renshaw DC, Karstaedt A. Is there (sex) life after coronary bypass? *Compr Ther* 1988; 14: 61.
 16. Rosal MC, Downing J, Littman AB, Ahern DK. Sexual functioning post-myocardial infarction: effects of beta-blockers, psychological status and safety information. *J Psychosom Res* 1994; 38: 655.
 17. Papadopoulos C, Beaumont C, Shelley SI, Larrimore P. Myocardial infarction and sexual activity of the female patient. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1528.
 18. Drory Y, Kravetz S, Weingarten M. Comparison of sexual activity of women and men after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1283.
 19. Papadopoulos C, Larrimore P, Cardin S, Shelley SI. Sexual concerns and needs of the postcoronary patient's wife. *Arch Intern Med* 1980; 140: 38.
 20. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 2000; 86: 57F.
 21. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3149.
 22. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 29C.
 23. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Sildenafil Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 1397.
 24. Herrmann HC, Chang G, Klugherz BD, Mahoney PD. Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1622.
 25. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83: 21c.
 26. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855.
 27. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 25.
 28. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation* 2000; 102: 2516.
 29. Mittleman MA, Maclure M, Glasser DB. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am J Cardiol* 2005; 96: 443.
 30. Morales A, Gingell C, Collins M, et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10: 69.
 31. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, et al. Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001; 322: 651.
 32. Bush HS. Safe use of sildenafil in patients with coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 349, 352.
 33. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 147.
 34. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, et al. Sexual counseling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Circulation* 2013; 128: 2075.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ГАНГРЕНЫ ФУРНЬЕ

*А. И. ЧЕРЕПАНИН, д. м. н., профессор, главный специалист
МЕДСИ по направлению «Хирургия», заместитель главного
врача по хирургии клинической больницы МЕДСИ в Отрадном;
О. Н. ШИРШОВ, д. м. н., заведующий отделением гнойной
хирургии Клинической больницы МЕДСИ в Отрадном.*

Гангрена Фурнье (ГФ) – особое патологическое состояние, связанное с развитием угрожающей жизни инфекции мягких тканей, сопровождающейся быстрым прогрессированием гангрены подкожных тканей и фасций и последующим некрозом кожи.

Пальма первенства в изучении данного заболевания принадлежит отечественным хирургам П. Добычину и И. В. Буяльскому, на двадцать лет опередивших парижского венеролога Фурнье. Между тем в международной литературе имеется ссылка на Vaugienne, в 1764 году описавшего идиопатическую стремительно прогрессирующую гангрену гениталий у мужчины. В сообщении Фурнье в 1883 году приведено пять наблюдений фульминантной гангрены половых органов у молодых людей.

В свете последних исследований, ГФ

определяют как специфическую форму некротизирующего фасциита (НФ) с полимикробным синергизмом, локализованную в области промежности, мошонки, полового члена, сопровождающуюся тромбозом питающих артерий, приводящих к гангрене кожи и подкожной клетчатки, протекающей с явлениями выраженной интоксикации и полиорганной недостаточности. Некротизирующий фасциит относится к третьему уровню поражения мягких тканей [1]. Представляет собой синергический анаэробно-аэробный быстро прогрессирующий гнойно-некротический процесс с поражением поверхностных и глубоких фасций тела.

Распространенность, летальность

Несмотря на относительную редкость,

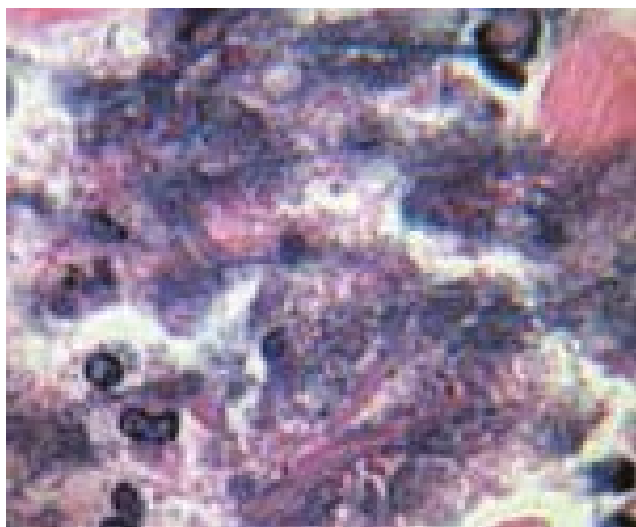
ГФ была и остается грозным заболеванием с высоким уровнем смертности, тяжелыми последствиями, и ее вряд ли можно считать казуистикой.

Анализ доступной литературы, подтверждающий наши наблюдения, свидетельствует, что смертность при ГФ достигает 75%, а в группе неоперированных больных – 100% [2, 3]. Столь высокую летальность можно объяснить тяжестью исходного состояния больных, выраженными системными нарушениями, поздними сроками обращения.

Основная причина развития ГФ – это бактериальная инвазия с одной стороны, а с другой причиной смерти является именно развитие хирургического сепсиса и, как следствие, полиорганной недостаточности. Это определяет, что тактика и стратегия лечения должны быть основаны только на мультидисциплинарном подходе [6, 7].

Этиологически НФ может быть вызван различными возбудителями. С одной стороны это инфекции с наличием гемолизирующей группы А (*Streptococcus pyogenes*), с другой – смешанные инфекции анаэробов и факультативных анаэробных бактерий (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*) [2, 3].

Рисунок 1. Морфологическая картина при гангрене Фурнье



Патогенез

Заболевание возникает при проникновении ассоциации возбудителей, обладающих синергизмом, в подкожную клетчатку и фасцию. В результате тромбоза кожных сосудов, проходящих через фасцию, быстро прогрессирует инфекционная деструкция нижележащих мягких тканей с последующим некрозом кожи. При НФ, в отличие от клостридиальной инфекции (так называемой газовой флегмоны), в процесс не вовлечен мышечный массив. Минимальные наружные признаки инфекции обычно не соответствуют тяжести состояния больного и тем массивным и распространенным разрушениям тканей, которые выявляются интраоперационно (рис. 1) [2, 5].

По своим клиническим проявлениям НФ превосходит все известные формы гнойных хирургических инфекций, включая абдоминальный сепсис и деструктивный гнойный панкреатит. Заболевание протекает в форме экстремального септического состояния с дезинтеграцией всех функциональных систем организма и остро развивающейся ПОН.

Что позволяет отнести ГФ к состоянию критическому?

- Внезапное начало и быстрое прогрессирование обширного ишемического некроза по типу влажной гангрены.
- Внезапное развитие синдрома тяжелого эндотоксикоза, вызванного некрозом фасции.
- Высокая доля тяжелого сепсиса у больных с НФ (50%).
- Развитие генерализованного тромбоза микроциркуляторного русла, инициирующего полиорганную недостаточность.
- Развитие тяжелых нарушений метаболизма.
- Необходимость «агрессивной хирургии».

Запоздавшая диагностика и позднее оперативное вмешательство нередко ведут к фатальному исходу заболевания.

Чем объяснить столь высокую смертность?

- Позднее обращение пациентов.
- Токсический шок и ПОН.
- Декомпенсация сопутствующих заболеваний.
- Малая информированность врачей, отсутствие настороженности в плане ГФ.
- Ошибки в диагностике и выборе тактики лечения.

Мы предлагаем опыт лечения сорока больных с ГФ. Особенностью наших наблюдений явился тот факт, свыше 70% больных переведены в отделение в связи с безуспешностью лечения общепринятыми в настоящее время методами из других лечебных учреждений.

Большинство (свыше 80%) анализируемых больных составили лица трудоспособного возраста и наиболее активные в социально-экономическом плане.

Сроки заболевания (от момента формирования некроза и до поступления в стационар) варьировали в широких пределах: от одного-двух дней до семи дней.

Длительность заболевания, обширность поражения, наличие сопутствующих заболе-

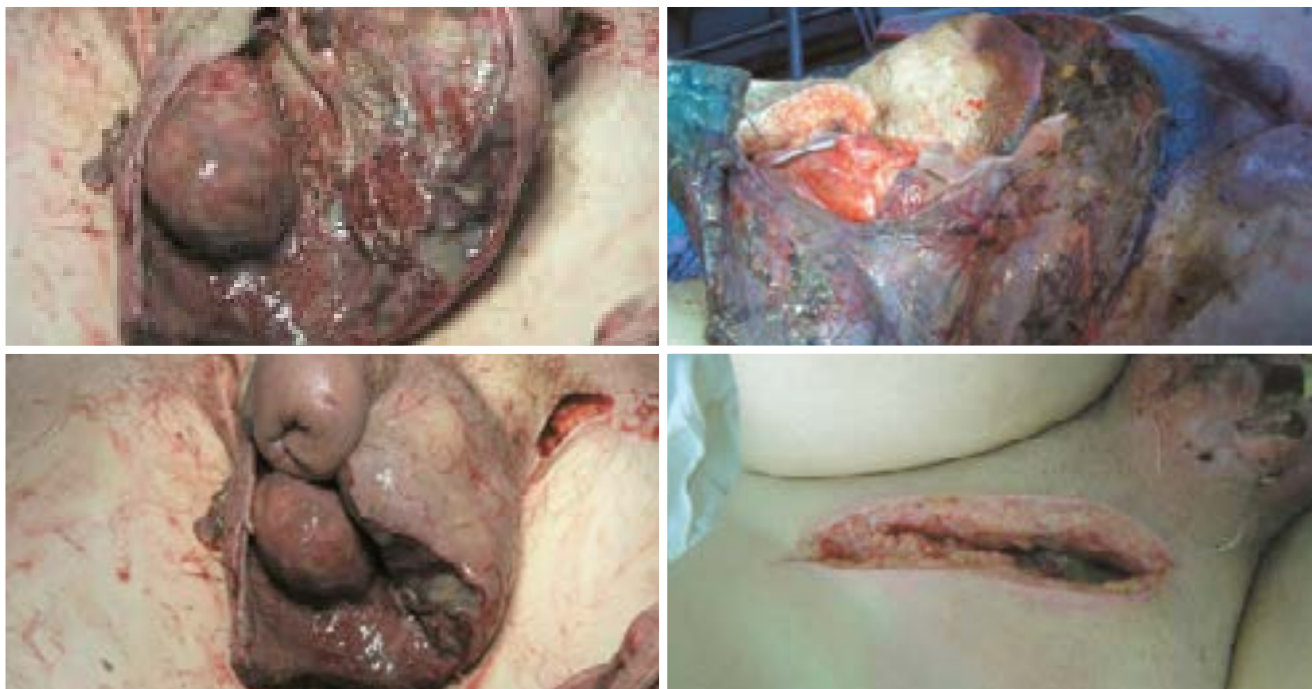
ваний определили при поступлении высокий процент пациентов в тяжелом (35%) и среднетяжелом (46%) состоянии. Состояние двенадцати пациентов было расценено как крайне тяжелое, все они были переведены из других лечебных учреждений с целью попытки сохранения жизни.

Комплекс мероприятий, направленный на скорейшую ликвидацию гнойно-некротического очага включал:

- хирургическую обработку гнойно-некротических очагов и ран;
- местное лечение послеоперационной раны;
- интенсивную инфузионную терапию;
- возможно раннее закрытие раневой поверхности с использованием различных пластических методов.

В комплексном лечении ведущая роль принадлежит хирургической обработке (ХО) гнойного очага. Особенностью поражения при ГФ является несоответствие визуально определяемых границ гнойно-некротического очага обширности и глубине поражения подлежащих тканей и вовлечение в деструктивный процесс анатомически и

Рисунок 2. Интраоперационная картина при ХО у пациента с ГФ



функционально важных образований.

Основа лечения — агрессивная хирургическая тактика:

- экстренный характер операции;
- иссечение всех некротизированных тканей;
- повторная операция в интервале 12–24 часов;
- программируемые этапные вмешательства (хирургические обработки и некрэктомии).

ГФ у всех пациентов представляет собой экстренную патологию, требующую немедленного агрессивного хирургического лечения. При этом просто инцизия и дренирование не являются адекватным лечением. Не должно вызывать задержек и ожидание результатов бактериологического исследования, так как только быстрая радикальная некрэктомия может снизить летальность у этих пациентов. Летальность у пациентов, у которых было допущено промедление с хирургическим лечением, составила 38%, в то время как у пациентов, подвергшихся немедленной некрэктомии — 4,2%.

Рисунок 3. Вид послеоперационной раны на третьи-четвертые сутки после ХО



ХО проводилась по типу первичной хирургической обработки раны, т. е. иссекались все нежизнеспособные и некротизированные ткани с обязательной ликвидацией гнойных карманов и затеков (рис. 2).

Первичная хирургическая обработка гнойно-некротических очагов

Этот этап хирургического лечения преследовал цель сокращения (или полного исключения) стадии отторжения погибших тканей из процесса заживления. При проведении ХО учитывались форма гнойно-некротического очага, состояние окружающих тканей,

Рисунок 4. Вид послеоперационных ран перед пластическим закрытием



близость анатомически и функционально важных образований (сосудисто-нервные пучки, крупные суставы). ХО гнойного очага производились преимущественно в экстренном и срочном порядке. У большинства пациентов ХО выполнялись в первые сутки поступления. Это диктовалось обширностью, глубиной поражения и тяжестью состояния пациентов. Характер морфологических изменений и особенности патогенеза некротизирующего фасциита определяют тот факт, что на вторые-третьи сутки после проведения хирургической обработки в ране образуются вторичные некрозы. Кроме того, у ряда больных ($n = 17$) тяжесть состояния не позволила выполнить полноценную радикальную хирургическую обработку (рис. 3).

Рисунок 5. Формирование кожно-жиро-фасциального лоскута



Рисунок 6. Пятые сутки после операции – комбинированной пластики промежности



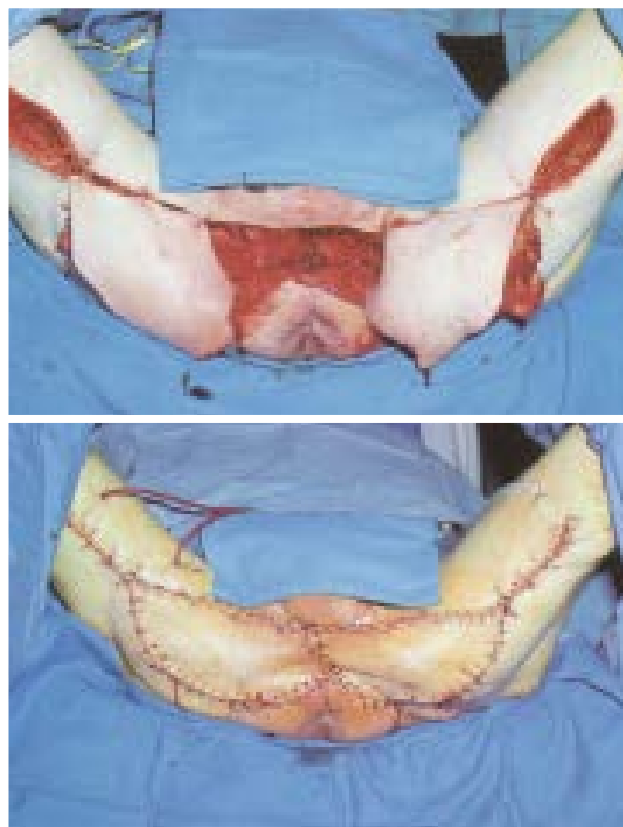
Наличие гнойного очага является абсолютным показанием к проведению ХО. Удаление максимально всех некротизированных тканей предупреждает дальнейшее распространение гнойного процесса, уменьшает резорбцию продуктов распада тканей, исключает фазу отторжения погибших тканей из течения раневого процесса.

Абсолютных противопоказаний к проведению ХО нет. Тяжелое общее состояние больного, наличие сопутствующих заболеваний требуют проведения предоперационной подготовки и обследования больных. В этих случаях показано проведение отсроченной хирургической обработки.

Множественные нарушения системы гомеостаза у больных с некротизирующим фасциитом обусловили необходимость проведения многокомпонентной интенсивной терапии.

Основными принципами интенсивной

Рисунок 7. Формирование ягодично-бедренных лоскутов и окончательный вид после пластики



терапии у больных с ГФ должны быть:

1. Максимально раннее начало проведения интенсивной терапии при обширных и глубоких поражениях, наличии сопутствующих заболеваний. Лечение проводится в палате интенсивной терапии.
2. Длительное ее проведение вплоть до полной ликвидации гнойно-некротического очага и нормализации показателей гомеостаза. Регулярный контроль над изменениями клинико-лабораторных показателей.

Множественные нарушения системы гомеостаза у больных ГФ обусловили необходимость проведения многокомпонентной интенсивной терапии.

Изменения показателей гомеостаза находятся в прямой зависимости от площади раны, степени интоксикации, длительности заболевания, сопутствующих заболеваний.

Учитывая эти обстоятельства, мы прово-

дили комплекс лечебных мероприятий, который включал:

- раннюю антибактериальную терапию;
- восполнение белково-энергетических потерь;
- коррекцию анемии и гипопроотеинемии;
- коррекцию ОЦК и улучшение периферического кровообращения;
- коррекцию электролитного баланса и КЩС;
- дезинтоксикационную терапию;
- коррекцию нарушений системы гемостаза;
- коррекцию функций жизненно важных органов.

Характер морфологических изменений и особенности патогенеза гангрены Фурнье определяют тот факт, что полное удаление всех некротизированных тканей невозможно, несмотря на проведение неоднократных ХО.

Рисунок 8. Формирование неомошонки



Местное лечение

Местному лечению ран в этой ситуации отводится важная роль. Тяжесть состояния, длительность заболевания и топография ран диктовали нам применение различных методов местного лечения как этап подготовки к закрытию. Особенность локализации некротизирующего процесса с вовлечением анатомически значимых структур и органов требовало максимально быстрого очищения ран и их последующего закрытия. Основным принципом местной терапии было дифференцированное применение различных средств и методов с учетом фаз и особенностей раневого процесса.

Применение медикаментозных средств для местного лечения ран преследует следующие цели:

- удаление гнойного экссудата, некротизированных тканей, содержащихся в нем микробов, ферментов, продуктов распада клеточных элементов;

- ускорение фазы воспаления — очищения раны;
- подавление микрофлоры и создание неблагоприятных условий для ее развития;
- создание благоприятных условий для регенерации ткани.

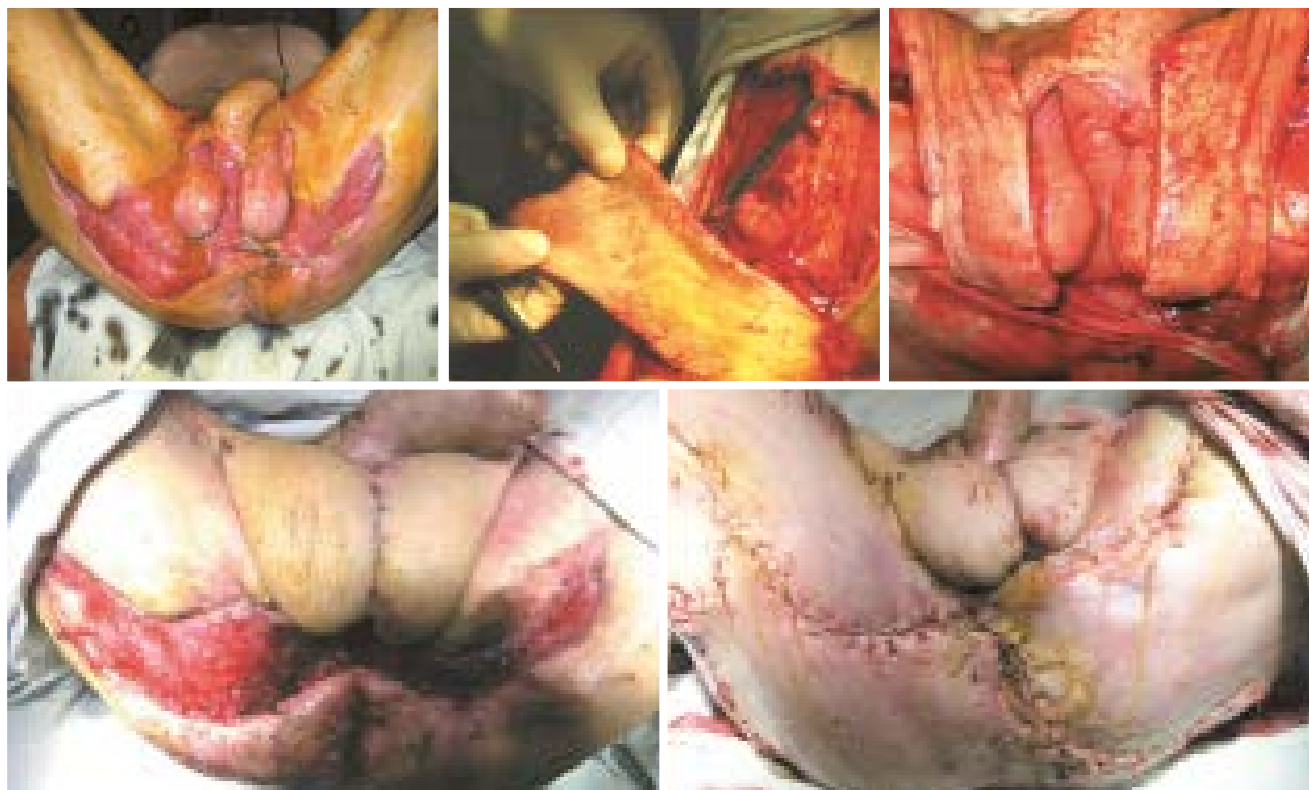
С целью подготовки ран к пластическому закрытию использовали различные методы их ведения в послеоперационном периоде. При этом учитывали обширность, глубину и рельеф раны, а также характер трофических нарушений.

Площадь раневых дефектов составляла у всех пациентов свыше 200 кв. см. Пациенты условно были разделены на три группы в зависимости от топографии ран.

В первой группе (15) — пациенты с раневыми дефектами, не распространяющимися за пределы мошонки.

Во второй группе (17) — пациенты с ранами мошонки, полового члена, пахово-мошоночных и лобковой областей.

Рисунок 9. Этапы пластического закрытия раневого дефекта



К третьей (8) группе отнесли пациентов с раневыми дефектами мошонки, паховой, лобковой и перианальной областей.

В первой группе для ведения ран использовали многокомпонентные мази на водорастворимой основе, многокомпонентные мази на гидрофильноэмульсионной основе. Длительность подготовки ран к закрытию у этих пациентов составила в среднем 8 + 1,5 суток.

У пациентов второй группы наряду с выше указанными препаратами широко использовали дренирующие сорбенты. Применение этих препаратов определяли сложность топографии ран с наличием карманов и распространение гнойно-некротического процесса в зоны сосудисто-нервных пучков, семенного канатика, что ограничивало нас в агрессивной хирургической обработке. Длительность очищения ран и подготовки к их пластическому закрытию колебалась от десяти до пятнадцати суток.

Наибольшие сложности возникали у пациентов с ГФ в третьей группе. Вовлечение в раневую процесс анатомических образований и структур перианальной области, корня мошонки, ягодичных областей требовало постоянного дренирования и удаления раневого экссудата. Наряду с проведением ежедневных перевязок с выше перечисленными средствами мы активно использовали лечение ран контролируемым отрицательным давлением (вакуум-терапией). В

Рисунок 10. Результат закрытия раневого дефекта



своей практике применяли аппарат Супра-сорб CNP 1 компании Lohman & Rauscher (рис. 4).

Применение этого метода позволило добиваться максимального очищения ран в сроки до пятнадцати-двадцати суток несмотря на крайне сложный рельеф раны, высокий риск контаминации бактериальными агентами из кишечника, тяжесть состояния пациентов этой группы.

Качество лечения больных и степень очищения ран определяли по общепринятым клиническим, лабораторным, бактериологическим и морфологическим результатам, которые проводили в соответствии с общепринятым протоколом.

Считаем, что у больных ГФ необходимо дифференцированно подходить к выбору метода местного лечения, используя при этом на различных этапах раневого процесса разные комбинации лекарственных препаратов, перевязочных средств и инструментальных методик после иссечения всех нежизнеспособных тканей.

Все предыдущие этапы лечения гнойного очага (хирургическая обработка, местное лечение ран, интенсивная терапия) направлены на скорейшую подготовку раны к ее пластическому закрытию.

Показаниями для пластического закрытия раневых дефектов являются:

- нормализация состояния пациента и показателей гомеостаза;
- полное очищение раны от некротизированных тканей;
- купирование перифокального воспаления;
- снижение количества микроорганизмов на 1 грамм ткани менее 10⁵;
- переход раневого процесса в регенераторный или регенераторно-воспалительный (по данным цитогрмм раневых отпечатков).

Обширные раны промежности, перианальной области, мошонки, т. е. функционально и анатомически значимых зон, заставляют дифференцированно подходить к их закрытию.

У пациентов проводили комбиниро-

ванную пластику, включающую использование местных тканей, аутодермопластику, использование кожно-жиро-фасциальных лоскутов на постоянной питающей ножке (рис. 5, 6).

Для закрытия раневых дефектов промежности использовали ягодично-бедренные лоскуты, сочетая с пластикой местными тканями и аутодермопластикой (рис. 7).

В случаях полного некроза кожи мошонки формировали поэтапно неомошонку из паховых лоскутов (рис. 8).

При обширных раневых дефектах промежности, мошонки, перианальной области применяли этапные операции с различными видами лоскутов на постоянной питающей ножке (рис. 9, 10).

Выводы

1. Методом выбора лечения больных с гангреной Фурнье является комплексное лечение, включая этап ранних реконструктивно-восстановительных операций.
2. Комплексное хирургическое лечение, состоящее в своевременных обоснованных и адекватных оперативных вмешательствах на фоне использования современных средств консервативной терапии, при должной коррекции показателей гомеостаза и симптоматическом лечении позволяет добиться представленных результатов. ■

Литература

1. Ahrenholz DH *Necrotizing fasciitis and other infections*. In: Rippe J.M., Irwin R. S., Alpert J. S., Fink M. P. (eds) *Intensive Care Medicine*, 2nd ed Boston, Little, Brown, 1991, p.1334.
2. Грунев М. В., Сорока И. В., Грунев К. М. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита. // Урология. 2007. N 6. с. 69–73.
3. Ефименко Н. А., Привольнев В. В. Гангрена Фурнье. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. Том. 10, N 1. с. 34–42.
4. Пытель Ю. А., Золотарев И. И. Неотложная урология. М.: Медицина. 1985. 320 с.
5. Katusic J, Stimac G, Benko G, Grubisić I, Soipi S, Dimanovski J. Management of Fournier gangrene: case report and literature review. // *Acta Clin Groat*. 2010. Vol. 49. P. 453–457.
6. Misiakos EP, Bagias G, Patapis P, Sotiropoulos D, Kanavidis P, Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. // *Front. Surg*. 2014. Vol. 1, N 36. P. 1–10.
7. Twaini A, Khan A, Malik A, Cherian J, Barua J, Shergill I, Mammen K. Fournier's gangrene and its emergency management. // *Potgrad Med J*. 2006. Vol. 82, N 970. p. 516–519.

1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}



На правах рекламы

ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,3,4}
- ◆ **Благоприятный профиль безопасности** с планомерным снижением АД и отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови⁴
- ◆ **Улучшение приверженности терапии** благодаря однократному приему⁵

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BB+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ № 27, 2015, стр. 1581–1583

5. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ ДОСТУПЫ В ЛЕЧЕНИИ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

Э. Ю. МАСЛОВ, к. м. н., руководитель клиники лор-заболеваний для взрослых и детей Клинико-диагностического центра МЕДСИ в Грохольском переулке, главный специалист МЕДСИ по оториноларингологии;

Г. А. ПОЛЕВ, к. м. н., врач-оториноларинголог Клинико-диагностического центра МЕДСИ в Грохольском переулке.

Реферат

Хронический синусит – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, значимую долю среди которого занимает синусит одонтогенной этиологии. Одонтогенный верхнечелюстной синусит в подавляющем большинстве случаев сопровождается наличием инородного тела в полости пазухи, которое необходимо удалить для излечения пациента. В статье представлены современные хирургические доступы к верхнечелюстной пазухе, включая инфратурбинальный и комбинированный, и клинические примеры.

Ключевые слова: эндоскопическая хирургия околоносовых пазух, хронический синусит, одонтогенный синусит, инфратурбинальный доступ, комбинированный доступ.

Abstract

Chronic sinusitis is one of the most prevalent chronic diseases. One of the causes of this condition is the presence of foreign bodies of odontogenic origin in the maxillary sinus. Modern surgical approaches, including infratubinal and combined, are described. Cases of patients with foreign bodies removal are reported.

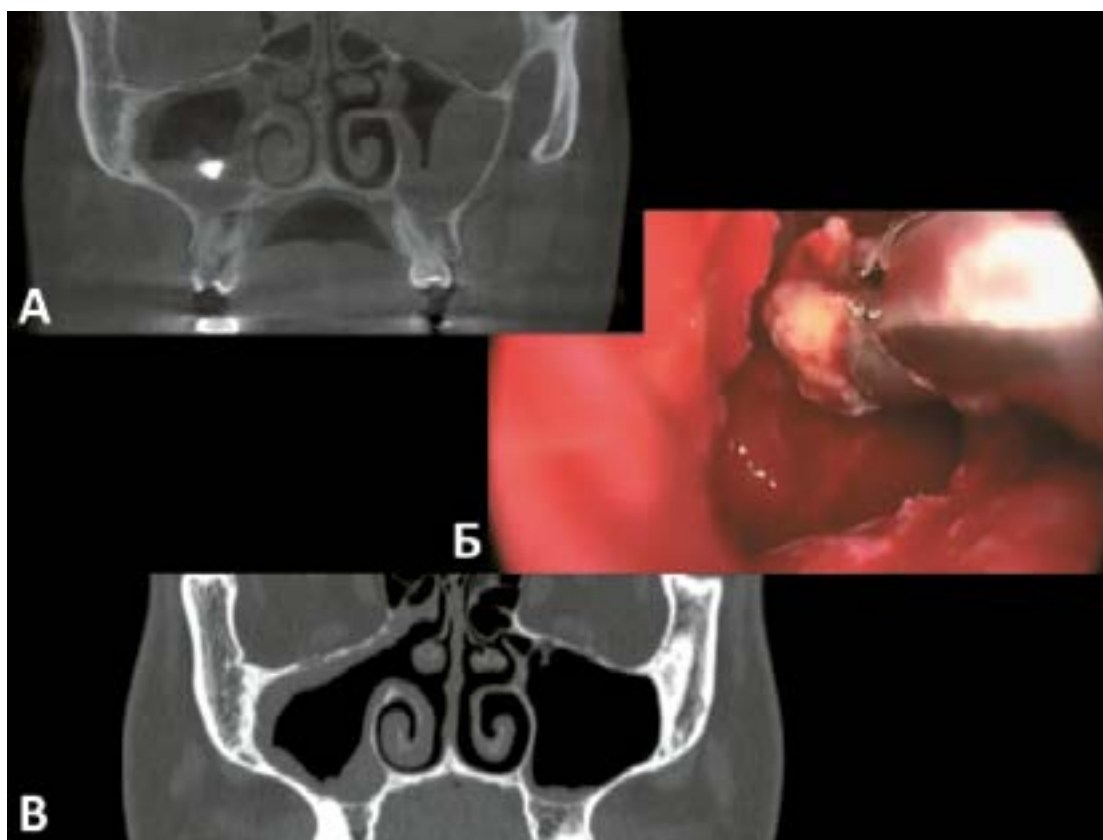
Keywords: functional endoscopic sinus surgery, chronic sinusitis, odontogenic sinusitis, infratubinal approach, combined approach.

Хронический синусит — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний. Так, в США у 12,1% взрослого населения установлен диагноз «хронический синусит» [1]. Одонтогенный верхнечелюстной синусит (ОВС) — заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи вследствие патологии зубов верхней челюсти или осложнений стоматологических вмешательств на них.

По современным данным, доля ОВС занимает от 10 до 40% среди всех случаев верхнечелюстного синусита [2–5]. ОВС — не только общемедицинская, но и важная экономическая проблема, так как это заболевание возникает в основном у лиц трудоспо-

собного возраста — 72% больных в возрасте 30–50 лет [6–8]. К счастью, у детей ОВС встречается редко, так как молочные зубы не контактируют с верхнечелюстной пазухой [9]. Возможность инфицирования верхнечелюстной пазухи из одонтогенного очага во многом определяется анатомо-топографическими взаимоотношениями дна пазухи и зубов верхней челюсти, в особенности моляров и премоляров [10, 11]. Заболевание чаще развивается у лиц с пневматическим типом строения верхнечелюстной пазухи, в которой хорошо развиты бухты, особенно альвеолярная [12, 13]. При таком типе строения слизистая оболочка пазухи предлежит непосредственно к верхушкам зубов или отдалена от них тонкой прослойкой костной

Рисунок 1. Инородное тело правой верхнечелюстной пазухи. А — компьютерная томография околоносовых пазух перед операцией. Визуализируется утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, в правой верхнечелюстной пазухе визуализируется инородное тело. Б — интраоперационная эндоскопическая фотография. Момент удаления инородного тела через естественное соустье верхнечелюстной пазухи. В — контрольная томография околоносовых пазух через две недели после вмешательства. Инородное тело отсутствует. Визуализируется остаточное утолщение слизистой.



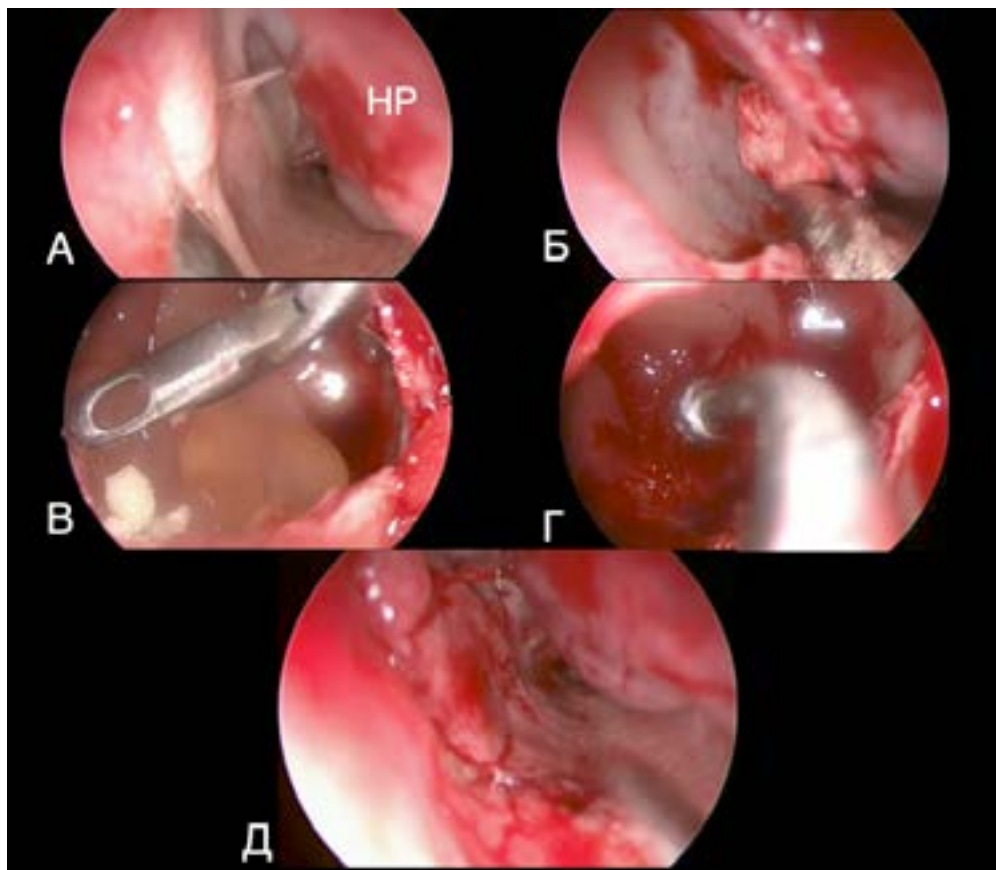
ткани, верхушки зубов даже могут вдаваться в просвет пазухи [14, 15].

Причины возникновения ОВС можно разделить на неятрогенные и ятрогенные [15]. В настоящее время чаще в клинике встречается ятрогенный механизм инфицирования пазухи [6, 16, 17], доля которого составляет от 55,97 до 90% в структуре ОВС [27]. В ряде случаев эндодонтическое лечение, удаление зубов, дентальная имплантация и синус-лифтинг сопровождаются перфорацией шнейдеровой мембраны и проникновением инородных тел в полость пазухи или образованием ороантральной фистулы. Часто причиной заболевания являются инородные тела — осколки, корни зубов, внедренные в верхнечелюстную пазуху при их удалении,

пломбирочный материал, мигрировавшие в полость синуса зубные импланты [20, 21]. Некоторые стоматологические материалы содержат компоненты, способствующие росту грибковой микрофлоры и формированию мицетома (оксид цинка, титан, соли кальция, висмут и некоторые органические компоненты) [22, 23].

Лечение ОВС обязательно включает хирургическое удаление инородного тела. Традиционный доступ по Калдуэлл-Люку сопровождается высоким риском осложнений, таких как отек и онемение мягких тканей лица, заложенность носа, гипо- и парестезии в области верхнечелюстных зубов, невралгия тройничного нерва, незаращение ороантрального сообщения, дакриоцистит

Рисунок 2 Интраоперационные эндосонографии инфратурбинального доступа. А — разрез мукопериоста в нижнем носовом ходе. НР — нижняя (носовая) раковина; Б — отсепаровка мукопериостального лоскута; В — удаление кист и остеопластического материала (состояние после неудачного синус-лифтинга) через остеотомическое отверстие; Г — осмотр полости пазухи после удаления патологического содержимого; Д — мукопериостальный лоскут уложен на место.



в отдаленном послеоперационном периоде [24–26]. Эндоскопические доступы позволяют избежать таких осложнений, однако при эндоскопическом доступе через естественное соустье даже при его максимальном расширении (верхнечелюстная синусотомия III типа по классификации N. Simmen и N. Jones [27]) угол хирургической атаки часто является недостаточным как для обзора, так и для хирургических манипуляций.

Было предложено несколько вариантов решения этой проблемы, включая троакар для доступа к верхнечелюстной пазухе [28], доступ к альвеолярной бухте через нижний носовой ход [29].

В статье описаны используемые нами доступы для удаления инородных тел из альвеолярной бухты верхнечелюстной пазухи, включая инфратурбинальный и комбинированный доступы, и приведены клинические примеры.

Эндоскопический доступ через естественное соустье верхнечелюстной пазухи

При традиционном эндоскопическом удалении доступ к верхнечелюстной пазухе осуществляется через ее естественное соустье. Для этого медиализуется средняя

носовая раковина, удаляется крючковидный отросток, визуализируется и расширяется естественное соустье пазухи. Далее под контролем угловой оптики инородное тело извлекается через естественное соустье.

Клинический пример №1

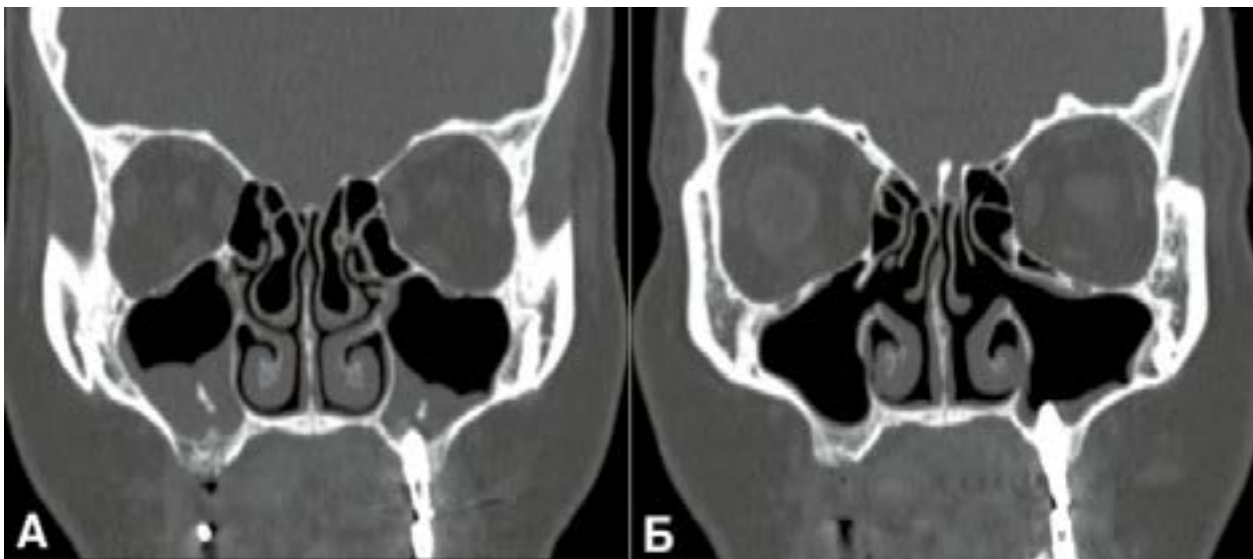
Пациент Ф., 58 лет, обратился с жалобами на наличие гнойного отделяемого из правой половины носа, стекание слизи по задней стенке глотки, неприятный запах изо рта.

В анамнезе три недели назад выполнялась пломбировка каналов зубов верхней челюсти справа. На КТ околоносовых пазух (рис. 1) визуализируется утолщение слизистой оболочки обеих верхнечелюстных пазух, инородное тело правой верхнечелюстной пазухи.

Пациенту диагностирован хронический двусторонний верхнечелюстной синусит, инородное тело правой верхнечелюстной пазухи. Выполнена эндоскопическая операция на обеих верхнечелюстных пазухах, в ходе которой инородное тело удалено.

Через две недели после операции пациенту выполнено контрольное КТ околоносовых пазух, инородное тело правой верхнечелюстной пазухи отсутствует, визуализируется лишь остаточное утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух.

Рисунок 3. А – КТ околоносовых пазух до операции, Б – КТ околоносовых пазух через один месяц после операции, выполнен инфратурбинальный доступ.



Инфратурбинальный доступ

Показанием к применению инфратурбинального доступа является локализация патологического субстрата (киста, инородное тело) в альвеолярной бухте верхнечелюстной пазухи при невозможности его адекватного извлечения через расширенное естественное соустье.

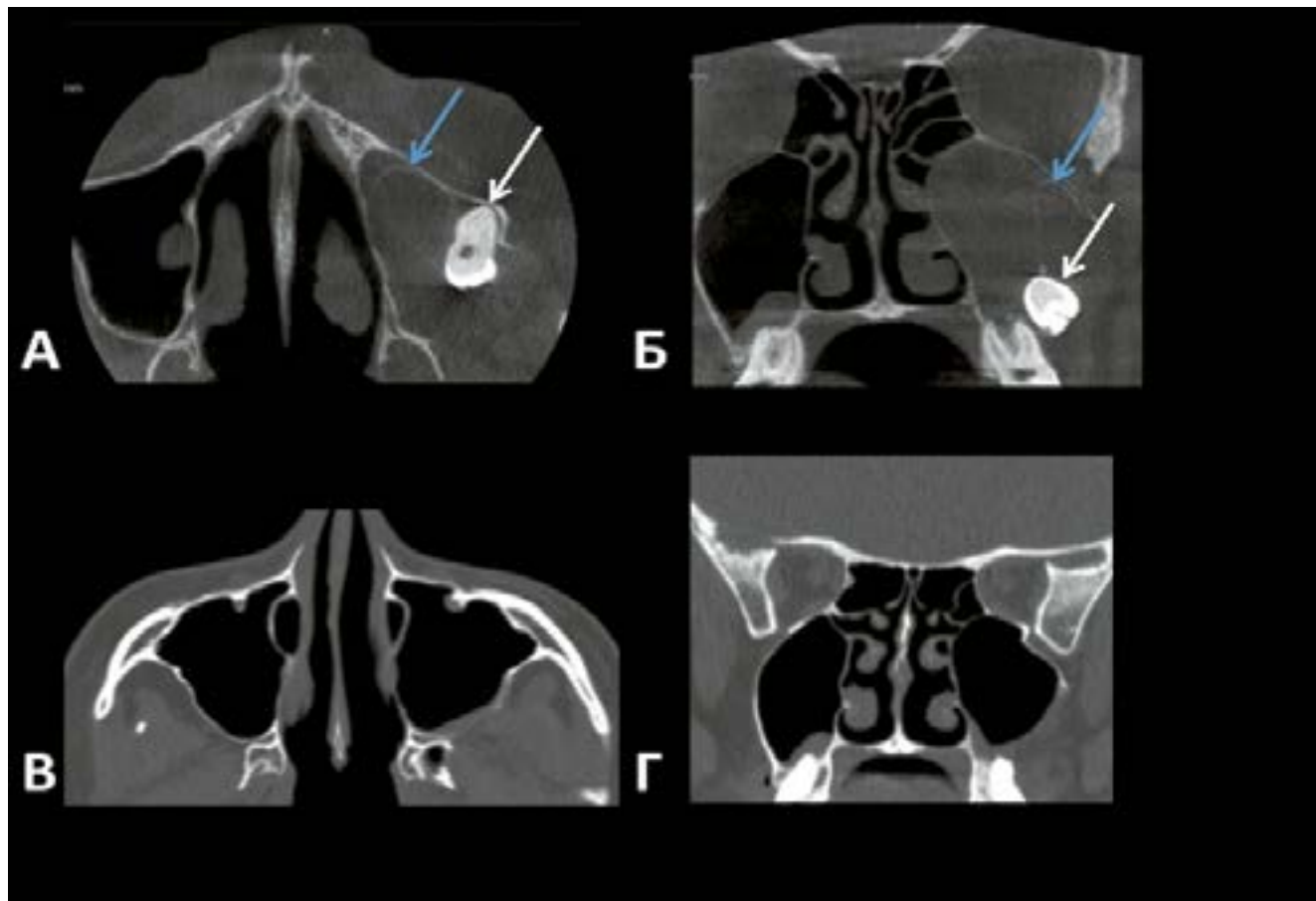
Первым этапом осуществляется стандартное эндоскопическое вмешательство на естественном соустье верхнечелюстной пазухи. Вторым этапом производится непосредственно сам инфратурбинальный доступ (рис. 2). Нижняя носовая раковина медиализируется, после чего визуализируется клапан Гасснера. Производится инфиль-

трация слизистой оболочки нижнего носового хода раствором анестетика.

Далее, отступая на 0,5 см кзади от переднего края нижней носовой раковины, производится вертикальный разрез через слизистую оболочку и надкостницу от места прикрепления нижней носовой раковины до дна полости носа. Мукопериост отсепа- ровывается единым лоскутом кзади. Между костью и лоскутом устанавливается ватный тампон.

Под контролем оптики эндоназальным бором выполняется остеотомия в латеральной стенке нижнего носового хода, отступая кзади от разреза мукопериоста 3–5 мм. Вертикальный размер отверстия зависит от высоты нижнего носового хода,

Рисунок 4. А, Б – КТ-снимки до операции, аксиальная и коронарная проекции, соответственно. Визуализируется тотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи. Белой стрелкой указано инородное тело верхнечелюстной пазухи. Голубой стрелкой указаны оболочки кисты. В, Г – КТ-снимки через четыре недели после операции, аксиальная и коронарная проекции, соответственно. Левая верхнечелюстная пазуха воздушная.



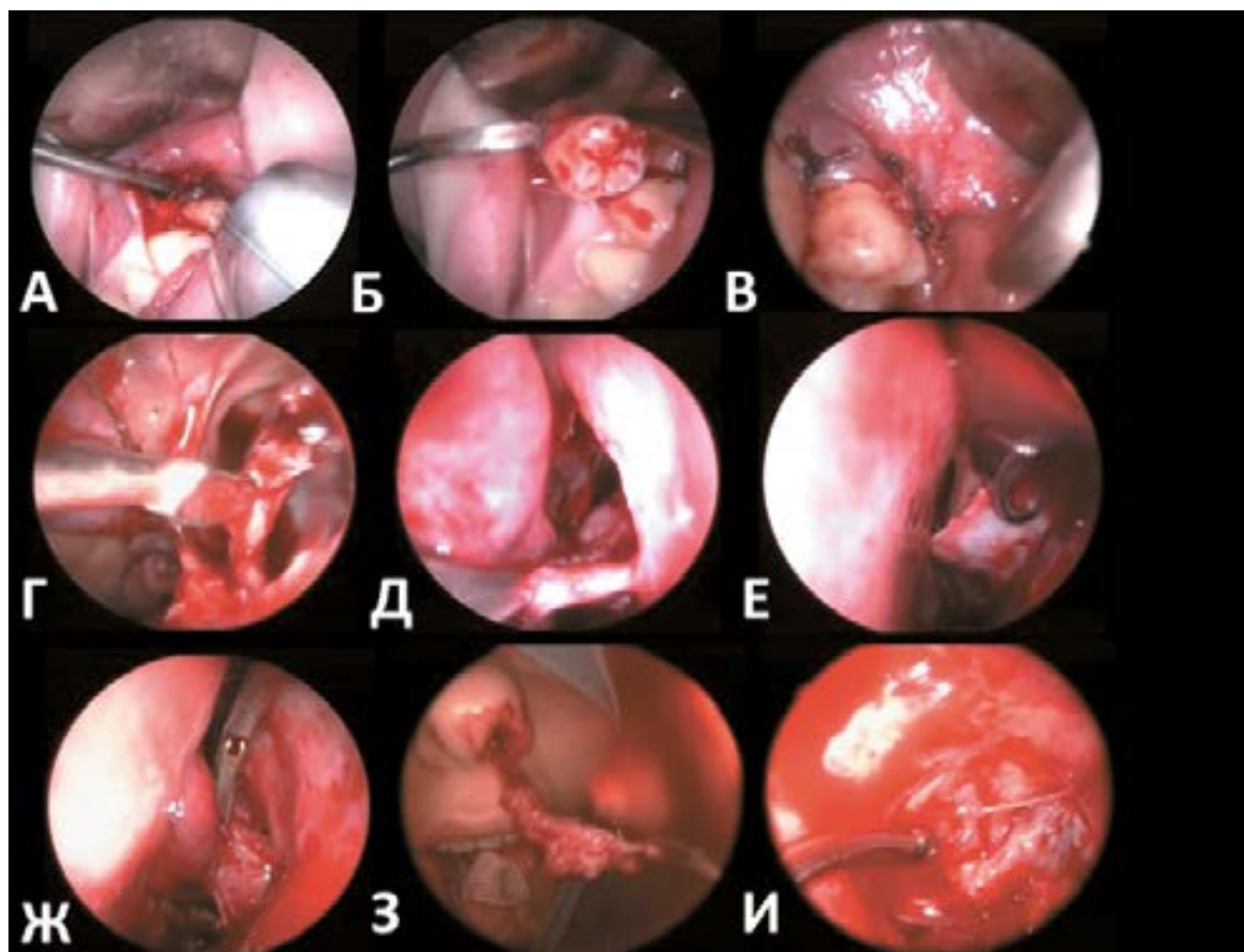
которая, по литературным данным, составляет 6–18 мм [30]. В длину отверстие может достигать 3,0 см, что позволяет свободно манипулировать инструментами в верхнечелюстной пазухе. В среднем размер костного окна в 1,5 x 0,5 см достаточен для адекватной визуализации и свободы хирургических манипуляций.

После удаления патологического содержимого из альвеолярной бухты мукоперист укладывается на место и производится латерализация нижней носовой раковины, что позволяет удерживать лоскут в заданном положении.

Клинический пример №2

Пациент Н., 34 года, обратился в клинику с жалобами на наличие слизисто-гнойного отделяемого из обеих половин носа, давящие ощущения в проекции верхнечелюстных пазух. Жалобы возникли спустя непродолжительное время после лечения зубов верхней челюсти. На предоперационном КТ (рис. 3А) визуализируются инородные тела обеих верхнечелюстных пазух и утолщение их слизистой оболочки. В связи с невозможностью извлечения инородного тела через естественные соустья верхнечелюстных пазух пациенту выполнен инфратурбинальный доступ с обеих

Рисунок 5. Удаление зубосодержащей кисты комбинированным доступом. А–В – трансоральный этап. Удаление эктопированного зуба и ушивание дефекта. Г–З – эндоскопическое удаление оболочек кисты через естественное соустье верхнечелюстной пазухи. И – эндофоторафия верхнечелюстной пазухи после удаления патологического содержимого.



сторон (рис. 1). Инородные тела удалены. На послеоперационном КТ (рис. 3Б) слизистая оболочка верхнечелюстных пазух не утолщена, инородные тела отсутствуют, дефект в нижнем носовом ходе отсутствует.

Комбинированный доступ

Мы используем комбинированный транс-оральный-эндоскопический эндоназальный доступ в случаях, когда инородное тело извлечь трансназально не представляется возможным из-за его размеров или же если процесс его удаления неизбежно приведет к образованию ороантрального сообщения, требующего одномоментной пластики.

Клинический пример №3

Пациентка Е., 32 года, обратилась с жалобами на дискомфорт в проекции левой верхнечелюстной пазухи, наличие слизисто-гнояного отделяемого из левой половины полости носа. Вышеуказанные жалобы беспокоят около года, до того длительное время беспокоило ощущение тяжести в проекции левой верхнечелюстной пазухи. Получала системную антибактериальную терапию без выраженного положительного эффекта. На компьютерной томографии (рис. 4) околоносовых пазух выявлено тотальное затемнение левой верхнечелюстной пазухи и зубосодержащая киста, субтотально занимающая полость пазухи и разрушающая ее заднюю стенку за счет экспансивного роста.

Пациентке выполнена операция на левой верхнечелюстной пазухе комбинированным доступом. Первым этапом трансорально удален эктопированный зуб, дефект ушит. Вторым этапом эндоскопически удалены оболочки кисты через естественное соустье (рис. 5). На послеоперационном КТ-снимках левая верхнечелюстная пазуха полностью воздушная (рис. 4).

За период с сентября 2013 по сентябрь 2016 года в клинике выполнено 129 хирургических вмешательств по поводу ОВС. Среди них 104 (80,6%) — через естественное соустье верхнечелюстной пазухи, 21 (16,3%) — через инфратурбинальный доступ, 4 (0,1%) — комбинированным доступом. Во всех случаях удавалось удалить инородное тело, достичь

удовлетворительного результата лечения без рецидивов верхнечелюстного синусита.

Заключение

Таким образом, эндохирургия является золотым стандартом лечения хронического синусита, так как позволяет избежать осложнений, связанных с традиционными доступами, включая отек и онемение мягких тканей лица, заложенность носа, гипо- и парестезии в области верхнечелюстных зубов, невралгию тройничного нерва. При локализации инородного тела, являющегося причиной синусита, в области альвеолярной бухты верхнечелюстной пазухи, применяется инфратурбинальный доступ. В случаях, когда инородное тело имеет крупные размеры или после его удаления неизбежно образуется ороантральное сообщение, прибегают к комбинированному доступу. ■

Литература

1. Blackwell D.L., Lucas J.W., Clarke T.C. Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. // *Vital Health Stat.* 10. 2014. № 260. P. 1–161.
2. Patel N. a, Ferguson B.J. Odontogenic sinusitis: an ancient but under-appreciated cause of maxillary sinusitis. // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012. Vol. 20, № 1. P. 24–28.
3. Bomeli S.R., Branstetter B.F., Ferguson B.J. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. // *Laryngoscope.* 2009. Vol. 119, № 3. P. 580–584.
4. Lee K.C., Lee S.J. Clinical features and treatments of odontogenic sinusitis // *Yonsei Med J.* 2009. Vol. 51, № 6. P. 932–937.
5. Costa F., Emanuelli E. Endoscopic surgical treatment of chronic maxillary sinusitis of dental origin // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007. Vol. 65, № 2. P. 233–238.
6. Локтионов В. В. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстных синуситов, возникающих после эндодонтических вмешательств. *Афтореф. дисс....к.м.н.*

- Воронеж, 2008. 22 р.
7. Ловпаче З.Н. Одонтогенные верхнечелюстные синуситы. Учебно-методическое пособие. Нальчик: Кабардино-Балкарский университет, 2003. 26 р.
 8. Longhini A. B., Ferguson B.J. *Clinical aspects of odontogenic maxillary sinusitis: a case series.* // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2011. Vol. 1, № 5. P. 409–415.
 9. Тимофеев А. А. Основы челюстно-лицевой хирургии. Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. 696 р.
 10. Mehra P., Jeong D. *Maxillary Sinusitis of Odontogenic Origin.* 2009.
 11. Романьков И. А. et al. Особенности проведения спиральной компьютерной томографии для изучения взаимоотношений верхнечелюстного синуса и корней зубов // *Український морфологічний альманах.* 2012. Vol. 10, № 1. P. 78–80.
 12. Афанасьев В. В. Хирургическая стоматология: учебник под общей ред. В. В. Афанасьева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
 13. Самойленко Т. В., Кулиш Т. В., Федоренко М. И. Анализ заболеваемости одонтогенными гайморитами военнослужащих крымского региона // *Таврический медико-биологический вестник.* 2011. Vol. 14, № 4. P. 56.
 14. Леплин А. В. et al. Особенности строения лицевого черепа и верхнечелюстной пазухи как предпосылка возникновения осложнений при эндодонтическом лечении зубов верхней челюсти // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012. Vol. 8, № 3. P. 813–816.
 15. Brook I. *Sinusitis: From Microbiology to Management.* Taylor & Francis, 2005. 467 p.
 16. Arishas-Irima O., Barona-Dorado C. *Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis* // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010. Vol. 15, № 1. P. 70–73.
 17. Malicka M. et al. [Can dental problems have influence on difficulties in treating paranasal sinusitis in children?]. // *Przegla d Lek.* 2011. Vol. 68, № 1. P. 68–72.
 18. Arias-Irimia O. et al. *Meta-analysis of the etiology of odontogenic maxillary sinusitis* // *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal.* 2009. Vol. 15, № 1. P. e70–e73.
 19. Тазин И.Д., Староха А.В. Реконструктивная хирургия в лечении больных перфоративным одонтогенным гайморитом // *Российская оториноларингология.* 2001. Vol. 3. P. 103.
 20. Григорьянц Л.А. et al. *Амбулаторно-хирургическая помощь при осложнениях эндодонтического лечения. Монография.* Москва, 2007. 128 р.
 21. Fesilati G., Chiapasco M. *Sinonasal complications resulting from dental treatment: outcome-oriented proposal of classification and surgical protocol* // *Am J Rhinol Allergy.* 2013. Vol. 27, № 4. P. e101-6.
 22. Шульман Ф. И. Клинико-морфологическое обоснование методов лечения верхнечелюстного синусита, возникшего после эндодонтического лечения зубов: Автореф. дисс.... к. м. н. Санкт-Петербург, 2003.
 23. Bogaerts P., Hanssens J.F. *Healing of maxillary sinusitis of odontogenic origin following conservative endodontic retreatment: case reports* // *Acta Otorrinolaringol.* 2003. Vol. 57, № 1. P. 91–97.
 24. Murray J.P. *Complications after treatment of chronic maxillary sinus disease with Caldwell-Luc procedure.* // *Laryngoscope.* 1983. Vol. 93, № 3. P. 282–284.
 25. Stefansson P., Andreasson L., Jannert M. *Caldwell-Luc operation : Long term results and sequelaes* // *Acta otolaryngol.* 1988. P. 97–100.
 26. DeFreitas J L.F. *The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975–1985.* // *Laryngoscope.* 1988. Vol. 98, № 12. P. 1297–1300.
 27. Simmen D.B., Jones N. *Manual of endorgery and its extended applications.* Stuttgart: Thieme Publishing Group, 2005.
 28. Козлов В. С. Новый метод и инструмент для хирургического вмешательства на верхнечелюстной пазухе как альтернатива операции Колдуэлла-Люка // *Вестник оториноларингологии.* 1997. № 4. P. 8–12.
 29. Карпищенко С. А., Баранская С.В. Малоинвазивный доступ к верхнечелюстной пазухе // *Практическая медицина.* 2015. Vol. 2, № 87. P. 9–12.
 30. Lund V.J. *The design and function of intransal antrostomies* // *J. Laryngol. Otol.* 1986. Vol. 100, № 1. P. 35–39.

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕЧЕНИ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ: ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО? ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СМАРТ РАДАР

*П. О. БОГОМОЛОВ, к. м. н., медицинский директор
АО «Группа компаний «Медси», главный гепатолог МЗ
Московской области;*

*А. О. БУЕВЕРОВ, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной
экспертизы, неотложной и поликлинической терапии инсти-
тута профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова»;*

*О. В. УВАРОВА, ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимир-
ского, Московский областной гепатологический центр;*

*М. В. МАЦИЕВИЧ, ГБУ МЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Влади-
мирского, Московский областной гепатологический центр.*

Резюме

Цель исследования

Оценить влияние перорального приема L-орнитин-L-аспартата (LOLA, Гепа-Мерц) на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Материал и методы

В исследование включено 42 пациента — мужчин в возрасте от 25 до 45 лет, водителей со стажем не менее трех лет, признанных виновными в 3–4 ДТП за последние три года. У всех пациентов диагностирован хронический гепатит С (генотип 1) с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз и минимальным фиброзом печени. Исключены заболевания, которые могли бы повлиять на совершение ДТП, а также внешние факторы (состояние автомобиля,

дорожного покрытия, погодные условия). Терапия LOLA в дозе 9 г в день проводилась двухмесячными циклами с двухмесячным перерывом, к настоящему времени общей продолжительностью пять месяцев. Ежемесячно выполнялись биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Результаты

Концентрация иона аммония значимо снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к шестому месяцу. Результаты теста критической частоты слияния мельканий достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь

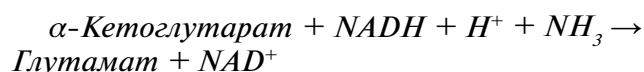
на достигнутом уровне на протяжении терапии. Результаты теста связи чисел также значительно улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$) с сохранением тенденции на фоне последующих курсов. За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

Выводы

Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим заболеванием печени на доцирротической стадии обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови и значимое улучшение показателей психометрических тестов.

Результаты множества исследований — как экспериментальных, так и клинических — дают основание постулировать роль аммиака в качестве одного из важнейших нейротоксических метаболитов. Как известно, наиболее значительное его количество образуется вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинового цикла. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге [1, 3, 4].

Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом, очевидно, связан с влиянием его на несколько функциональных систем [4, 8]. Во-первых, аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



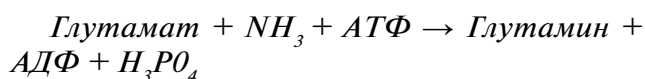
Уменьшение концентрации α -кетоглута-

рата в свою очередь приводит:

1. К угнетению реакций трансминирования и, следовательно, синтеза из них нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.).
2. К снижению концентрации метаболитов цитратного цикла, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением CO_2 . Усиленное образование и потребление диоксида углерода при гипераммониемии особенно характерны для клеток головного мозга.

Во-вторых, повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипоэнергетическому состоянию, к которому также наиболее чувствительны нейроны головного мозга.

В-третьих, высокие концентрации аммиака стимулируют синтез глутамина из глутамата в нервной ткани при участии глутаминсинтетазы:



Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез γ -аминомасляной кислоты — основного тормозного медиатора. Наконец, избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов.

Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ), обозначаемая так же, как минимальная, при помощи специальных методов может быть диагностирована у 30–85% больных циррозом, то есть представляет

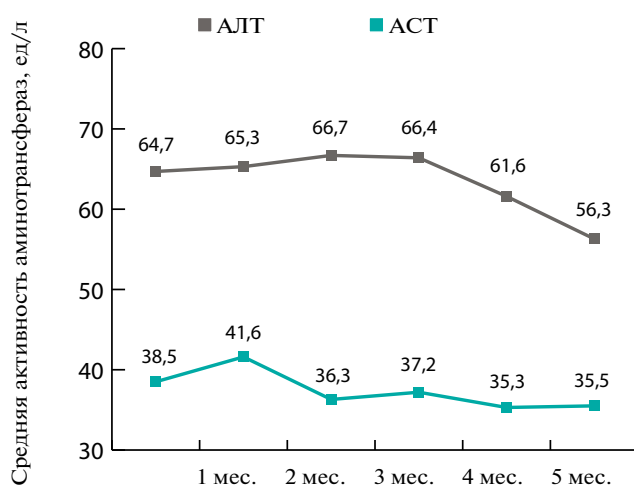
собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии [9]. Важнейшее клинико-социальное значение ЛПЭ определяется неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в первую очередь при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [10].

Вместе с тем возникает весьма важный вопрос: могут ли начальные стадии болезней печени сопровождаться нарушением дезинтоксикации аммиака с соответствующими последствиями? Хотя теоретически такой вариант не исключен, однозначный ответ на него в литературе отсутствует.

В январе 2013 года инициировано открытое сравнительное контролируемое моноцентровое клиническое исследование по изучению влияния L-орнитин-L-аспартата (LOLA, Гепа-Мерц) на частоту совершения дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – SMART РАДАР. Исследование проводится на базе Гепатологического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского.

Цель исследования: оценить влияние перорального приема LOLA на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Рисунок 1. Динамика активности аминотрансфераз



Задачи исследования

Первичная: определить изменение концентрации иона аммония и показателей психометрических тестов на фоне терапии LOLA у исследуемой группы пациентов.

Вторичные:

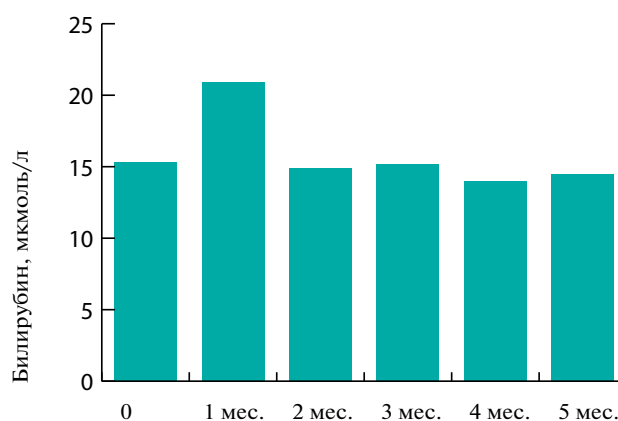
- оценить наличие и выраженность психомоторных нарушений у водителей – виновников ДТП;
- выявить связь зарегистрированной ЛПЭ с наличием заболевания печени на доцирротической стадии;
- определить связь наличия ЛПЭ с частотой совершения ДТП у опытных водителей;
- выявить изменения в частоте совершения ДТП на фоне терапии LOLA.

Пациенты и методы исследования

Критерии включения:

- мужчина – виновник 3–4 ДТП за последние три года;
- возраст от 25 до 45 лет;
- стаж вождения не менее трех лет;
- хронический гепатит С, генотип 1, с минимальным фиброзом;
- удовлетворительное состояние транспортного средства в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД);

Рисунок 2. Динамика уровня сывороточного билирубина



- удовлетворительные дорожные условия в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД).

Критерии исключения:

- совершение ДТП в первые два года активного вождения;
- болезненное состояние в момент совершения всех ДТП (лихорадка, предшествующая психологическая травма, прием психотропных лекарственных препаратов, бессонница, депрессия, наблюдение у психиатра или невролога);
- алкогольное, наркотическое опьянение в момент всех совершенных ДТП (по результатам судебно-медицинской экспертизы);
- анамнестические указания о наличии до совершения ДТП тяжелой черепно-мозговой травмы, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, болезни Меньера, хронических головных болей, глаукомы и других заболеваний, которые могли явиться прямой или косвенной причиной совершения ДТП, и при этом незафиксированные в медицинской справке водителя транспортного средства.

Испытуемые, давшие письменное согласие

на участие в исследовании, соответствующие критериям отбора, проходили предварительное тестирование, включавшее:

- оценку концентрации внимания, памяти, интеллекта, выявление нарушений счета, поведения, координации движений;
- осмотр врачом в ходе выполнения тестов (настроение, двигательная активность, доступные осмотру кожные покровы и слизистые);
- определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ).

Терапия LOLA в дозе 9 г в день (однократно утром) проводилась двухмесячными циклами с двухмесячным перерывом общей продолжительностью 12 месяцев. Ежемесячно выполнялись общий осмотр пациентов, биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Скрининговое обследование и методы контроля эффективности терапии:

- жалобы, объективный осмотр пациента;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, альбумин, билирубин + фракции, глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, креатинин);

Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации иона аммония

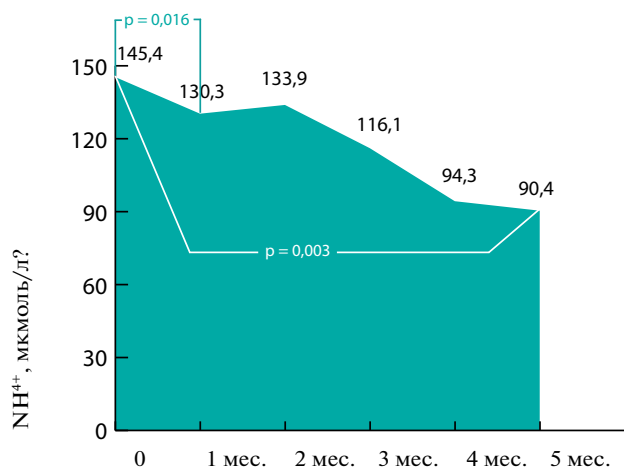
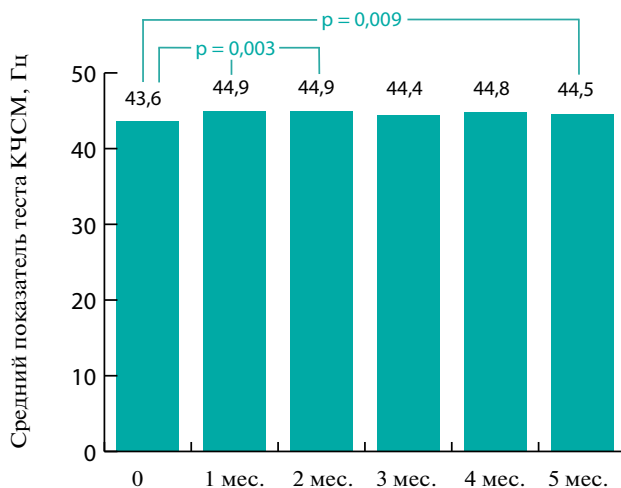


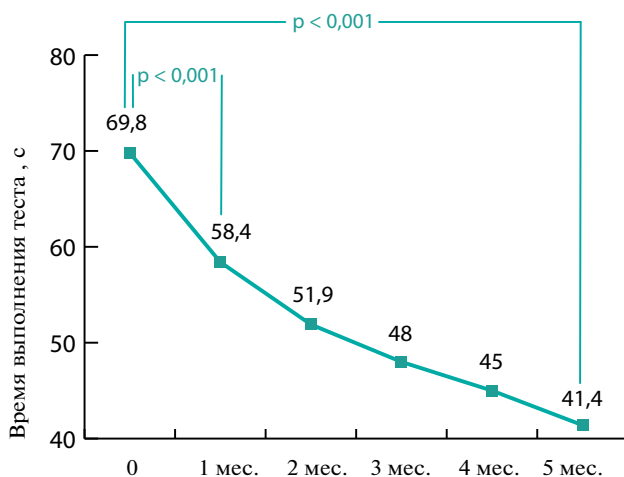
Рисунок 4. Динамика результатов теста КЧСМ



- HBsAg, анти-HBcore, анти-HCV, анти-HIV;
- HCV РНК, определение генотипа HCV;
- коагулограмма (МНО, протромбиновый индекс);
- гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный, антитела к тиреопероксидазе);
- маркеры тезауризмозов (церулоплазмин, ферритин, α 1-антитрипсин);
- α -фетопротеин;
- концентрация иона аммония в венозной крови с помощью спектрофотометра BECKMAN DU Series 520 энзиматическим методом (Германия);
- определение КЧСМ с помощью аппарата Hepatonorm Analyzer 2003 (Германия);
- тест связи чисел (ТСЧ);
- пункционная биопсия печени.

В исследование к настоящему времени включено 42 пациента, инфицированных генотипом 1 HCV, с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз. Средний возраст составил $35,8 \pm 6,5$ лет. Индекс фиброза по данным гистологического исследования у всех больных – F1 по шкалам METAVIR и Ishak.

Рисунок 5. Динамика результатов ТСЧ



Результаты

В настоящей статье рассматриваются предварительные результаты исследования за пять месяцев.

Клинические и биохимические показатели

Интермиттирующий пероральный прием LOLA хорошо переносился всеми пациентами. Со стороны общего анализа крови и основных биохимических параметров изменений не отмечалось. К моменту окончания терапии выявлена тенденция к снижению активности АлАТ (рис. 1), не достигшая, однако, статистически достоверного отличия от исходного уровня. Концентрация сывороточного билирубина несколько возрастала после первого курса, возвращаясь затем к первоначальной позиции (рис. 2).

Ион аммония

Концентрация иона аммония значительно снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к шестому месяцу (рис. 3).

Психометрические тесты

Результаты теста КЧСМ достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии (рис. 4). Результаты ТСЧ также значительно улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$), с сохранением тенденции на фоне последующих курсов (рис. 5).

ДТП

За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

Обсуждение

Связь ЛПЭ с ДТП у опытных водителей изучена и описана в литературе [5, 6, 10]. Принципиальным отличием нашего исследования от проведенных ранее служит изучение связи биохимических причин снижения реакции в экстремальных ситуациях и попытка медикаментозного воздей-

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАЖБП ПОВЫШЕН УРОВЕНЬ АММИАКА*.

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ
НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**.

ствия на эти причины у пациентов с минимальными изменениями печени. Именно поэтому группа испытуемых была сформирована из лиц с хроническим гепатитом С с низкой биохимической и гистологической активностью и минимальным фиброзом. В процессе отбора пациентов исключены преобладающие факторы, которые могли бы повлиять на совершение водителем ДТП – заболевания, влияющие на реакцию, алкогольное или наркотическое опьянение, малый стаж вождения, плохое состояние дорожного покрытия и т. д.

Прием LOLA в дробном режиме – два месяца через два месяца – позволял осуществлять контроль сохранения эффекта терапии во время перерывов.

Влияние терапии LOLA на биохимические показатели было минимальным, однако наблюдалась тенденция к снижению активности АлАТ, проявившаяся к моменту окончания терапии. Ранее публиковались данные о возможном гепатопротективном эффекте LOLA, проявлявшемся в улучшении биохимических показателей у больных с хронической патологией печени [2]. Не исключено, что указанный эффект обусловлен обсуждавшимся выше универсальным токсическим действием аммиака.

Выраженное падение сывороточной концентрации иона аммония представляет собой, на наш взгляд, весьма важный эффект LOLA, представляющий его основной механизм действия – ускорение процессов дезинтоксикации аммиака [2, 3, 7]. Именно он наиболее логично объясняет улучшение результатов психометрических тестов и, возможно, обеспечение безопасности вождения автомобиля.

Изменение результатов двух психометрических тестов – КЧСМ и ТСЧ – на фоне применения препарата было различным, хотя и с явной положительной динамикой в обоих случаях. Тогда как показатели КЧСМ улучшались в начале терапии LOLA с последующей стабили-



Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

- 1 ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)
- 2 ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ
- 3 ВКЛЮЧАЕТ**
РАБОТУ ПЕЧЕНИ
- 4 УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**ПОКАЗАН ПРИ СТЕАТОЗАХ И СТЕАТОГЕПАТИТАХ.
БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ. КОРОТКИЙ КУРС.**

WWW.HEPA-MERZ.RU РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.
Рег. удостоверение в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

*Е. А. Агеева, С. А. Алексеевко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии»

**R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p.823-833.

зацией на достигнутом уровне, показатели ТСЧ продолжали улучшаться в течение всего периода наблюдения. Однозначно объяснить этот феномен затруднительно. Следует учитывать, что ТСЧ представляет собой довольно грубый оценочный инструмент ЛПЭ, который, однако, ввиду простоты выполнения широко используется в диагностических целях [7, 9].

Таким образом, на основании предварительных результатов исследования можно предположить, что прием LOLA способствует снижению концентрации иона аммония в крови и улучшению психомоторных реакций. Эти обстоятельства могут объяснять предотвращение совершения ДТП опытными водителями, которые ранее неоднократно выступали в роли их виновников.

Выводы

1. Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим заболеванием печени на доцирротической стадии обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови.
2. На фоне применения LOLA отмечено статистически значимое улучшение показателей психометрических тестов, причем изменения наблюдаются уже через один месяц приема LOLA.
3. Терапия LOLA хорошо переносится пациентами. ■

Литература

1. Буеверов А. О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2012. — № 6. — С. 3–10.
2. Грюнрайф К., Ламберт-Бауман Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроэнтерол.* — 2008. — № 2. — С. 59–66.
3. Плотникова Е. Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* — 2013. — № 2. — С. 41–49.
4. Северин Е. С. Биохимия. ГЭОТАР-Медиа. 2003. С. 476–489.
5. Amodio P., Montagnese S., Merkel C. et al. Attention: Minimal hepatic encephalopathy and road accidents // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 55. — P. 985–987.
6. Bajaj J. S., Hafeezullah M., Zadvornova Y. et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 898–905.
7. Blanco Vela C.I., Poo Ramírez J.L. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy // *Ann. Hepatol.* — 2011. — Vol. 10. — Suppl 2. — S. 55–59.
8. Butterworth R. F., Norenberg M. D., Felipo V. et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — 783–788.
9. Wang J. Y., Zhang N. P., Chi B. R. et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 4984–4491.
10. Wein C., Koch H., Popp B. et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 739–745.
11. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, Amodio P. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Dec; 59 (6): 689–94.
12. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA, Crossey MM, Dhanjal NS, Taylor-Robinson SD. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Nov; 76 (11): 646, 648–52, 654.
13. Ennaifer R, Cheikh M, Hefaiiedh R, Romdhane H, Ben Nejma H, Hadj NB. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognostic]. *Presse Med.* 2014 May; 43 (5): e 127–33.



Перепиши будущее за 12 недель

СОВРИАД в комбинации с софосбувиром — доказанный путь к излечению от хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1. Проверено в клинических условиях и в реальной практике у более 1000 пациентов^{1,2}:

- Первая и единственная в мире безинтерфероновая схема без NS5A-ингибитора, эффективность которой не зависит от рибавирина*.
- Высокий уровень безопасности, подтвержденный как в исследованиях, так и в реальной клинической практике даже у пациентов с циррозом печени.
- Оптимально просто: 1 раз в сутки.

СОВРИАД в комбинации с софосбувиром — простая схема, как 1-2-3



¹ Deaton et al. *AASLD 2016, DaV BSession 45-7*. Исследования по клиническому применению лекарственных препаратов СОВРИАД, J01-002084. *Рибавирин может быть добавлен на основании индивидуальной клинической оценки пациента. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 12 недель. В некоторых случаях может быть рассмотрено увеличение продолжительности терапии вплоть до 24 недель комбинацией софосбувира и софосбувира (с рибавирином или без него). Препараты софосбувира и софосбувира (с рибавирином или без него) являются лекарственными препаратами СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином, описаны в таблице 2.

СОВРИАД, Рег. номер: J01-002284. **Торговое название препарата:** СОВРИАД, МНН: симепревир. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** 1 капсула содержит действующее вещество — симепревир массой 150,40 мг (в пересчете на симепревир 150,00 мг). **Показания к применению:** лечение хронического гепатита С в комбинации с другим лекарственным препаратом у взрослых пациентов. Препарат СОВРИАД нельзя применять в качестве монотерапии. **Противопоказания:** острая печеночная недостаточность в симепревиру или любую другую его составляющую компоненту препарата, детский возраст до 18 лет; беременность, в том числе беременность женщины — партнерши мужчины, принимающего лечение препаратом СОВРИАД, период лактации, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, тяжелая почечная недостаточность, одновременный прием с препаратами, содержащими зверыночные или медвежьи желчь/гормоны или ингибиторы изофермента CYP3A4, одновременный прием с препаратами, содержащими зверыночные препараты, одновременный прием с препаратами СОВРИАД для лечения хронического гепатита С, также одновременный прием с комбинацией терапии с лекарственным препаратом СОВРИАД, **С осторожностью:** у пациентов с нарушениями функции почек (стадия почечной недостаточности менее 30 мл/мин), у пациентов с циррозом печени (стадия от стадии F0 до F3), при одновременном приеме с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP3A4, а также с препаратами, включающими субстраты Р-гликопротеина. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата СОВРИАД — одна капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды в течение 12 недель. Тактика не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком.

Таблица 1. Лекарственные препараты, рекомендуемые к применению совместно с препаратом СОВРИАД, и продолжительность терапии

Группа пациентов	Способ применения и продолжительность терапии
Препарат СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином	
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4, ранее не получавшие терапии или рецидивом ¹ в анамнезе	12 недель терапии препаратом СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином, затем дополнительно 36 недель терапии полнотрансферон альфа и рибавирином (общая продолжительность лечения — 48 недель) ²
- без комбинации ВПЧ, с циррозом печени или без цирроза печени	
- комбинацией ВПЧ, без цирроза печени	
- комбинацией ВПЧ и цирроза печени	
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4, у которых предшествующая терапия была неэффективна ³ без учета статуса вируса или частичной ремиссии, с циррозом печени или без цирроза печени, с комбинацией ВПЧ или без комбинации ВПЧ	12 недель терапии препаратом СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином, затем дополнительно 36 недель терапии полнотрансферон альфа и рибавирином (общая продолжительность лечения — 48 недель) ²
Препарат СОВРИАД в комбинации с софосбувиром	
Пациенты с хроническим гепатитом С генотипа 1 или 4, ранее не получавшие терапии или с рецидивом ¹ в анамнезе или с неэффективностью предшествующей терапии, с циррозом печени или без цирроза печени, без комбинации ВПЧ	12 недель ² терапии препаратом СОВРИАД* в комбинации с софосбувиром (с рибавирином или без него) ³

¹ Рибавирин может быть добавлен на основании индивидуальной клинической оценки пациента. ² Рекомендуемая продолжительность терапии при условии, что не требуется отмена терапии. ³ Предшествующая терапия интерфероновой (полнотрансферон альфа или негепатопротекторной) с рибавирином или без него.

¹ В некоторых случаях может быть рассмотрено увеличение продолжительности терапии вплоть до 24 недель комбинацией софосбувира и софосбувира (с рибавирином или без него). Препараты софосбувира и софосбувира (с рибавирином или без него) являются лекарственными препаратами СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином, описаны в таблице 2.

Таблица 2. Правила прекращения терапии у пациентов, принимающих препарат СОВРИАД в комбинации с полнотрансферон альфа и рибавирином, с недостаточным вирусологическим ответом на лечение

Уровень РНК вируса гепатита С	Рекомендуемые действия
4-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить СОВРИАД, полнотрансферон альфа и рибавирин
12-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить полнотрансферон альфа и рибавирин
24-я неделя терапии: не менее 25 МЕ/мл	Отменить полнотрансферон альфа и рибавирин

¹ В случае определения уровня РНК вируса гепатита С не менее 25 МЕ/мл после ранее зафиксированного незначительного уровня рекомендуется провести повторное определение уровня РНК вируса гепатита С в целях подтверждения получения значимой до терапии реакции от отмены терапии.

В некоторых случаях у пациентов, получивших терапию отмены лечения в случае терапии комбинацией симепревира и софосбувира не достигнутых. **Положительные действия:** незначительные реакции, наблюдаемые при терапии препаратом, применяются в комбинации с препаратом СОВРИАД для терапии хронического гепатита С, описаны в соответствующих инструкциях по применению. Побочные действия, по крайней мере, средней степени тяжести (3 и 4 степени 2-4, зарегистрированные в крупных исследованиях с препаратом С генотипа 1 (по результатам исследования В фазы 2/3b, 2/3b и JRC0307), менее 12 недель терапии, анализ в соответствии с назначенными лечебными вариантами, тяжесть (3/4), повышение активности билирубина (уровень 5,84, 6,14, 6,14, 6,14, 6,14) (уровень 3/4) реакцией (преимущественно у пациентов с циррозом печени). Для получения полной информации о побочных эффектах, пожалуйста обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** информация о лекарственных взаимодействиях, а также о других препаратах, применяемых совместно с препаратом СОВРИАД, можно найти в полной инструкции по медицинскому применению. **Особые указания:** Безопасность и эффективность симепревира у пациентов после неэффективности предшествующей терапии симепревира или другими противовирусными препаратами напрямую зависит для лечения хронического гепатита С не изучалась. В настоящее время имеется недостаточная клиническая данных в поддержку использования лекарственного препарата СОВРИАД у пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 2, 3, 4 или 5, поэтому препарат СОВРИАД не должен применяться у таких пациентов. Безопасность и эффективность симепревира при терапии хронического гепатита С у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, не изучалась. Безопасность и эффективность симепревира у пациентов после трансплантации органов не установлена. Концентрация симепревира в плазме крови значительно повышается у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью). Безопасность и эффективность симепревира не изучалась у пациентов с артериальной гипертензией с сопутствующими функциями печени средней и тяжелой степени (класс С и В по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов с декомпенсацией. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата СОВРИАД таким пациентам. Оптимизация режима дозирования обеспечивает возможность курса для благоприятной терапии не установлена. **Срок годности:** 2 года. Хранить при температуре не выше 25°C в защищенной от света упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. **Упаковка отсушена из аптеки:** по запросу. **Держатель регистрационного удостоверения/Организация, принимающая препараты:** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 117. **Контактный телефон:** (495) 755-83-57. Факс: (495) 755-83-58.



МНОГИЕ ВИДЯТ «ТРУДНОГО» ПАЦИЕНТА, МЫ ВИДИМ ВОЗМОЖНОСТЬ ИЗЛЕЧЕНИЯ



На правах рекламы

- ◆ Даклинза® – мощный пангенотипический ингибитор NS5A¹
- ◆ В комбинации с софосбувиром обеспечивает высокую частоту достижения УВО у пациентов с хроническим гепатитом С
 - ◆ 1 генотип²
 - ◆ 3 генотип^{3,4}
 - ◆ Цирроз печени (в т.ч. декомпенсированный)⁵
 - ◆ Ко-инфекция ВИЧ/ВГС⁶
 - ◆ После трансплантации печени⁵
- ◆ Более 13 500 пациентов, в том числе «трудных» для излечения, участвовали в клинических исследованиях с применением даклатасвира⁷

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Даклинза® 2. Sulkowski et al. N Engl J Med. 2014 Jan 16; 370(3):211-21. 3. Nelson et al. Hepatology. 2015; 61(4):1127-1135. 4. Leroy et al. Hepatology. 2016; 63(5):1430-1441. 5. Poordad et al. Hepatology. 2016 May; 63(5):1493-505. 6. Wyles et al. N Engl J Med. 2015; 373(8):714-725. 7. Clinical trial database. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed January 6, 2015.

Краткая информация о препарате Даклинза®*

Даклинза® Рег. номер: ЛП-003088. **Торговое наименование:** Даклинза®, **МНН:** даклатасвир. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит даклатасвира дигидрохлорид 33,00 мг или 66,00 мг соответственно (в пересчете на даклатасвир 30,00 мг и 60,00 мг). **Механизм действия:** ингибитор неструктурного белка 5A(NS5A). **Показания:** Лечение хронического гепатита С (ХГС) у взрослых в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения ХГС. **Противопоказания:** препарат не должен применяться в виде монотерапии; гиперчувствительность к даклатасвиру и/или любому из вспомогательных компонентов препарата; в комбинации с мощными индукторами изофермента CYP3A4; при наличии противопоказаний к применению препаратов комбинированной схемы; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** Совместное применение препарата Даклинза® с другими препаратами может привести к изменению концентрации как даклатасвира, так и действующих веществ других препаратов. **Особые указания:** препарат Даклинза® не должен использоваться в виде монотерапии. В целом в клинических исследованиях значительных различий в показателях безопасности и эффективности терапии среди пациентов с компенсированным циррозом и пациентов без цирроза не наблюдалось. Описаны случаи тяжелой брадикардии при совместном приеме даклатасвира, софосбувира и амиодарона. Амиодарон может приниматься совместно с даклатасвиром и софосбувиром, только если альтернативная антиаритмическая терапия противопоказана или не переносится (см. Инструкцию). **Лекарственные взаимодействия:** широкий спектр лекарственных взаимодействий (см. Инструкцию). **Способ применения и режим дозирования:** 60 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. **Побочные действия:** препарат Даклинза® применяется только в составе схем комбинированной терапии. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с применением софосбувира, асунапревира, пэгинтерферона альфа и рибавирина, описаны в инструкциях по применению данных препаратов. **Срок годности:** 2 года. Владелец РУ: Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Информацию о нежелательных явлениях следует сообщать в компанию Бристол-Майерс Сквибб по тел. +7 495 755 92 67, +7 800 555 00 23, факс +7 495 755 92 67, safety_russia@bms.com

* Подробная информация изложена в Инструкции по применению лекарственного препарата.

